

UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

T H È S E

N°

3 u

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Anne-Marie BATISSAT-CHAMPOMIER

Pharmacien

Née le 23 Août 1944 à MONTLUÇON (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 25 AVR. 1969

**EVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DE QUELQUES MEDICAMENTS
AU CENTRE HOSPITALIER DE MONTLUÇON**

Président : M. BASTIDE, Professeur

M. TRONCHE, Professeur

Membres de Jury : M. CLUZEL, Professeur

DACTYLO - SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6°

UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

T H È S E

N°

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Anne-Marie BATISSAT-CHAMPOMIER

Pharmacien

Née le 23 Août 1944 à MONTLUÇON (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le

**EVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DE QUELQUES MEDICAMENTS
AU CENTRE HOSPITALIER DE MONTLUÇON**

Président : M. BASTIDE, Professeur

M. TRONCHE, Professeur

Membres de Jury : M. CLUZEL, Professeur

DACTYLO - SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6°



UNIVERSITE
de
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
GAUTHIER, POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGER	- Chimie analytique
BERGERON	- Pathologie médicale
COULET	- Botanique et microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Clinique Médicale
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-ptisiologique
PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	- Electro-Radiologie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

M. BOSSY	- Anatomie
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique Pharmaceutique
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférences.

MM. JARREAU	- Matière médicale
MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

A mes parents,

A mes grands'parents,

Avec toute ma reconnaissance,
En témoignage de ma profonde affection.

A ma soeur,

A tous mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BASTIDE

Professeur de Chimie Biologique et de
Pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a sans cesse orientée
dans nos recherches.
Sa bienveillance à notre égard a
contribué à nous faire apprécier ses
grandes qualités humaines et scien-
tifiques.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre fidèle attachement
et de nos sentiments de très profon-
de reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur TRONCHE

Professeur de Pharmacie Chimique
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons connu la richesse et la
clarté de son enseignement.
Nous le prions de trouver ici,
l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur CLUZEL

Professeur de Bactériologie
Biologiste des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur de juger
cette thèse.
Que sa bienveillance à notre égard
trouve ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES

Hommage de profonde reconnaissance.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidée dans la réalisation de ce travail.

EVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DE QUELQUES MEDICAMENTS
AU CENTRE HOSPITALIER DE MONTLUÇON

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les progrès des sciences pharmaceutiques (chimie d'extraction, de synthèse, pharmacodynamie) et les progrès techniques ont amené un développement considérable des spécialités pharmaceutiques offertes aux cliniciens, tant dans le domaine de l'Officine que dans le domaine Hospitalier.

Cette pléthore de médicaments a suscité de nombreuses controverses dont la presse spécialisée, et même la grande presse, se sont faites maintes fois l'écho.

Il ne nous appartient pas de prendre position sur ce point, mais, sous l'initiative de notre Maître, Monsieur le Professeur BASTIDE, il nous est apparu intéressant d'examiner de façon toute particulière ce que pouvait être "l'évolution de la consommation de quelques médicaments" dans un Centre Hospitalier de moyenne importance tel : le Centre Hospitalier de MONTLUÇON.

Bien entendu nous n'avons pas eu la prétention de vouloir être exhaustive, et nous avons volontairement limité notre étude à quelques médicaments des différents chapitres de la Pharmacodynamie.

Notre mémoire comprendra donc tour à tour:

Chapitre	I	- Généralités
Chapitre	II	- Médicaments du coeur et des vaisseaux
Chapitre	III	- Médicaments du tube digestif
Chapitre	IV	- Médicaments de la nutrition
Chapitre	V	- Médicaments du système nerveux
Chapitre	VI	- Médicaments des syndromes inflammatoires
Chapitre	VII	- Médicaments diurétiques
Chapitre	VIII	- Médicaments anesthésiques

et, enfin, nous avons dégagé quelques Conclusions Générales.

CHAPITRE I

-:-

GENERALITES

-:-

A - Le CENTRE HOSPITALIER de MONTLUÇON

Le Centre Hospitalier de MONTLUÇON, dans l'Allier, est un Centre Hospitalier de moyenne importance qui groupe actuellement 1.032 lits.

Les dépenses de la Pharmacie, en 1966 s'élevèrent à 943.224,38 Fr. pour 283.403 journées d'hospitalisation.

Dans le tableau ci-joint (Tableau I) nous avons fait figurer ces caractéristiques pour la période s'étendant de l'année 1955 à l'année 1966, période de notre étude.

De l'examen de ce tableau, il ressort une augmentation considérable des dépenses pharmaceutiques, qui croissent plus vite que le nombre de journées d'hôpital et le nombre de lits.

B - Plan détaillé de l'examen "DE L'EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE QUELQUES MEDICAMENTS AU CENTRE HOSPITALIER DE MONTLUÇON"

Pour aborder l'examen de l'évolution de la consommation des principales formes pharmaceutiques, nous avons adopté la classification

Tableau 1

	1955	1956	1957
Nombre de lits	745	776	776
Nombre de journées	209.692	217.229	229.241
Dépenses de pharmacie (en francs)	238.598,64	237.803,60	272.590,74

	1958	1959	1960
Nombre de lits	776	776	776
Nombre de journées	220.665	221.911	221.655
Dépenses de pharmacie (en francs)	314.673,57	363.338,64	418.456,86

TABLEAU 1 (Suite)

	1961	1962	1963
Nombre de lits	776	776	776
Nombre de journées	215.543	219.054	228.041
Dépenses de pharmacie (en francs)	498.581,76	558.824,96	640.719,15

	1964	1965	1966
Nombre de lits	862	1032	1032
Nombre de journées	229.482	267.972	283.403
Dépenses de pharmacie (en francs)	630.400,05	834.653,66	943.224,38

du dictionnaire VIDAL, de l'Office de Vulgarisation Pharmaceutique. Nous examinerons tour à tour pour la consommation du Centre Hospitalier de MONTLUCON :

- I - LES MEDICAMENTS DU COEUR ET DES VAISSEAUX

- a) Les analeptiques cardiovasculaires, vaso-presseurs artériels
- b) Les médications hypotensives
- c) Les médicaments vaso-dilatateurs
- d) La théophylline
- e) Les médicaments du sang :
 - Anticoagulants
 - Hémostatiques.

- 2 - LES MEDICAMENTS DU TUBE DIGESTIF

- a) Les médicaments antispasmodiques
- b) Les médicaments du tractus intestinal

- 3 - LES MEDICAMENTS DE LA NUTRITION

- a) Médications hypoglycémiantes
- b) Les vitamines
- c) La vitamine B 12 et l'opothérapie hépatique

- 4 - LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX

- a) Les médicaments de l'"esprit"
- b) Les médicaments inscrits au tableau B.

- 5 - LES MEDICAMENTS DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES, DOULOUREUX et INFECTIEUX

- a) Les analgésiques
- b) La médication anti-inflammatoire proprement dite
- c) Les corticoïdes
- d) Les agents anti-bactériens.

- 6 - LES MEDICAMENTS DIURETIQUES.

- 7 - LES MEDICAMENTS ANESTHESIQUES.

CHAPITRE II

--

LES MEDICAMENTS DU COEUR ET DES VAISSEaux

--

-A- LES ANALEPTIQUES CARDIO-VASCULAIRES, VASO-PRESSEURS ARTERIELS

Les analeptiques cardio-vasculaires, vaso-presseurs artériels, que nous avons examinés dans notre étude, sont représentés par :

I - Des drogues sympathomimétiques :

A) - La nor-adrénaline.

B) - La néosynéphrine* ; l'angiocardol*.

2 - Des stimulants du système nerveux central à prédominance bulbaire :

A) - Les dérivés du camphre.

- a - Le solucamphre* .

b - La tonicorine* ; le pressyl*.

B) - Le diéthyl amide nicotinique.

I - Drogues sympathomimétiques

A) Le Léovophed* ou nor-adrénaline

L'adrénaline, dérivé du pyrocatechol, est le type des substances sympathomimétiques.

La nor-adrénaline (déméthylée à l'azote) reste le médiateur principal des fibres adrénergiques. Plus active que l'adrénaline sur les vaisseaux, elle est moins active sur les

bronches et le métabolisme. L'élévation de la pression artérielle entraîne, par suite d'un réflexe vagal, un ralentissement du coeur.

Le lévophed^{*} (nor-adrénaline) est le médicament des états de choc d'origines diverses:

- Effondrement tensionnel consécutif à l'infarctus du myocarde
- Choc opératoire
- Choc hémorragique.

Sa consommation dans nos services hospitaliers est faible et irrégulière, mais n'oublions pas qu'il est exclusivement un médicament d'urgence.

B) La phényl-éphrine

La phényl-éphrine ou néosynéphrine^{*} est employée au Centre Hospitalier depuis 1965 : 1,5 g puis 5 et 6 grammes les années suivantes.

Elle se présente en ampoules injectables dosées à 5 mg. Par voie parentérale elle exerce son action vaso-pressive dans le collapsus d'origine périphérique, cardiogénique, ou hémorragique.

La néosynéphrine^{*} est le chlorhydrate de phényl-éphrine ; un autre sel de ce corps est employé : c'est le camphosulfonate spécialisé sous l'appellation d'angiocardol^{*}.

Le tableau 2 schématise la consommation de ces drogues :

Tableau 2

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Lévophed ^x (en gramme)	-	-	-	-	0,04
Néosyné- phrine ^x (en gramme)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Lévophed ^x (en gramme)	0,48	0,32	0,40	-	-
Néosyné- phrine ^x (en gramme)	-	-	-	-	-

Années	1965	1966	1967	
Lévophed ^x (en gramme)	0,76	0,50	0,65	
Néosyné- phrine ^x (en gramme)	1,5	5	6	

2 - Stimulants du système nerveux central à prédominance bulbaire

Le camphre est la partie cristallisable de l'essence du bois de camphrier.

Sur le système nerveux central, le camphre détermine une stimulation localisée au niveau du cortex et du bulbe.

L'emploi du camphre sous forme d'huile camphrée au 1/10 est abandonné à la faveur de ces dérivés hydrosolubles qui sont résorbés plus rapidement.

A) Les dérivés du camphre

a) Le solucamphre*

Le solucamphre* ou camphosulfonate de diéthylène diamine exerce son action :

- Sur le coeur intoxiqué (hydrate de chloral, digitaliques, chloroforme) en faisant réapparaître les caractéristiques normales de l'amplitude et du rythme. Il retarde la fibrillation.
- Sur les centres respiratoires et vasomoteurs bulbaires, il augmente surtout l'amplitude respiratoire.

Il est employé en ampoules injectables de 2 ml. Sa consommation est très importante en 1955, mais depuis cette année s'amorce son déclin. Son utilisation est stabilisée dans les trois dernières années, et, ce dérivé soluble du camphre conserve sa place parmi les médicaments de son groupe.

b) La tonicorine*

Un autre dérivé du camphre est le camphétamide ou tonicorine*. Cette molécule associe les groupements fonctionnels d'une amine cardiotonique et analeptique respiratoire à ceux du camphre.

Ses indications sont les mêmes que celles du diéthylène diamine, elle semble fort utilisée dans les défaillances du myocarde au cours de maladies infectieuses, d'affections pulmonaires et pour le traitement du "coeur des vieillards".

Son utilisation varie peu au cours de ces douze années, et l'intérêt qu'on lui portait en 1955 est le même que celui qu'elle reçoit en 1967.

c) Le pressyl^{*}

Le troisième corps de cette série est l'association du camphétamide à la pressédrine. La pressédrine est le sulfate de sodium d'éphédrine. Elle apporte des propriétés hypertensive, anti-anaphylactique, anti-choc.

Le tableau 3 rapporte la consommation des dérivés du camphre.

Tableau 3

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Solucamphre [*] (en gramme)	8610	3528	3066	3192	2716
Camphétamide (en gramme)	1360	2230	1670	2070	1670
Camphétamide (en g)		170	190	150	200
Pressyl [*] Pressidine		42,5	47,5	37,5	50

Tableau 3 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Solucamphre* (en gramme)	2066	1064	1478	1400	988
Camphétamide (en gramme)	1740	2230	2200	2340	2935
Camphétamide (en g)	40	110	160	80	60
Pressyl* Pressidine (en g)	10	27	40	20	15

Années	1965	1966	1967	
Solucamphre* (en gramme)	1820	1766	1898	
Camphétamide (en gramme)	1835	2340	2135	
Camphétamide (en g)	195	80	40	
Pressyl* Pressidine	486	20	10	

B) Le diéthyl amide nicotinique

La coramine* est un dérivé de l'acide nicotinique, c'est un produit jaunâtre, d'aspect huileux, très soluble dans l'eau.

Son action stimulante au niveau du système nerveux central s'exerce sur le centre respiratoire bulbaire et sur le centre vaso-moteur bulbaire.

On l'utilise dans :

- Le collapsus respiratoire
- Certains états de choc
- Les intoxications du centre respiratoire.

La coramine* est employée régulièrement depuis 1963 en ampoules de 1,5 ml contenant une solution aqueuse à 25 p.cent de nicéthamide et de gouttes buvables de cette même solution.

La consommation hospitalière de ce corps est citée dans le tableau 4.

Tableau 4

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Nicéthamide (en g)	820	1100	1100	3000	2400

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Nicéthamide (en g)	2700	2450	2350	1800	2120

Années	1965	1966	1967
Nicéthamide (en g)	2250	2510	2430

L'heptamyl* employé en 1966 (1.200 ampoules de 5 ml) et en 1967 (5.500 ampoules de 5 ml) se présente en ampoules injectables de 2 et 5 ml contenant respectivement 0,100 g et 0,250 g d'heptaminol base et en comprimés à 0,150 g.

Il est surtout utilisé sous sa forme injectable.

Ce médicament, énergifiant cardio-vasculaire et neuro-musculaire, est indiqué en thérapeutique cardio-vasculaire (états de choc, traitements d'entretien); et en thérapeutique défatigante.

Il ne présente ni contre indication, ni phénomène d'accumulation, ni effet secondaire.

Les médicaments du collapsus mettent bien en valeur les différents aspects des traitements hospitaliers :

- L'acte d'urgence ou l'on a recours essentiellement aux drogues sympathomimétiques.
- Les traitements à long terme avec les drogues excitantes du système nerveux central à prédominance bulbaire.

o

-B- LES MEDICATIONS HYPOTENSIVES

L'hypertension est un syndrome dont la pathogénie nous échappe encore. Certains sédatifs (phénobarbital, chlorpromazine, procamladiol) sont utilisés avec profit dans le traitement de l'hypertension.

Les médicaments hypotenseurs proprement dits sont représentés essentiellement, dans notre mémoire, par les alcaloïdes du *Rauwolfia* *Serpentina* et un produit de synthèse, analogue structural, le décaserpyl*.

I - *Rauwolfia* *Serpentina*

Depuis les temps les plus anciens, les Indiens de l'Inde utilisèrent des extraits de *Rauwolfia* dans le traitement des maladies les plus diverses. Selon BEIN, il fallut attendre

1930 pour que les auteurs indiens apportent des données thérapeutiques stimulant l'intérêt des médecins du monde entier (2).

Les alcaloïdes du *Rauwolfia Serpentina* sont très nombreux.

Le Sarpagan^{*}, extrait total de racine de *Rauwolfia Serpentina* est un hypotenseur complet grâce à la présence d'alcaloïdes à action centrale et d'alcaloïdes à action périphérique.

Il est rigoureusement titré en dix alcaloïdes grâce à l'emploi de méthodes chromatographiques.

Il procure une baisse tensionnelle importante et durable, une diminution de la tension artérielle rétinienne, une action apaisante chez l'hypertendu anxieux, hyperémotif, insomniaque.

La consommation de ce médicament est régulière ainsi que nous le constatons en consultant le tableau 5 résumant sa consommation et celle du décaserpyl^{*}.

Tableau 5

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Sarpagan [*] (en g)	-	-	-	-	5
Décaserpyl [*] (en g)	-	-	-	-	1,1

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Sarpagan [*] (en g)	6,5	4	5	5	4,5
Décaserpyl [*] (en g)	1,1	5,5	8,9	42	35

Tableau 5 (suite)

Années	1965	1966	1967
Sarpagan* (en g)	9	9,5	7
Décaserpyl* (en g)	37,8	18,6	5

2 - Le décaserpyl*

Le décaserpyl* ou 10 méthoxy déserpidine est obtenu par synthèse et se présente en comprimés dosés à 5 et 10 mg.

La tolérance à ce médicament est marquée par l'absence d'asthénie, de somnolence, quelle que soit la dose employée.

La consommation de ce médicament fut importante, dans notre Hôpital, en 1963, 1964, 1965, pour redevenir faible en 1967 : 5 g.

3 - Depuis 1964 nous notons l'emploi d'aldomet* ou méthyldopa. C'est un inhibiteur de la dopadécarboxylase, il possède une action centrale et périphérique. Cet hypotenseur majeur est efficace sur toutes les formes de l'hypertension permanente.

Inscrit au tableau A il est présenté en comprimés dosés à 250 mg.

Le tableau 6 donne la consommation en gramme de méthyldopa.

Tableau 6

Années	1958	1959	1960	1961	1962	1963
Méthyl dopa (en g)	-	-	-	-	-	-

Années	1964	1965	1966	1967
Méthyl dopa (en g)	3,25	8,25	6,25	5

Il est souvent associé à un thiazide. En effet, les sulfamides diurétiques ont ouvert une nouvelle et très intéressante voie au traitement de l'hypertension artérielle (15).

Une spécialité associe dans sa formule un diurétique (le benzofluméthiazide) à la réserpine, réalisant ainsi une potentialisation de l'action hypotensive dénuée d'effets secondaires.

En 1964-1965 nous relevons 240 comprimés de tensionorme*, pour plus de 1.000 en 1966 et 1967.

Bien que le mécanisme hypertensif ne soit pas entièrement défini, il est certain que la thérapeutique de ce syndrome a magnifiquement progressée depuis quelques années, ainsi qu'en témoignent l'introduction et l'utilisation de drogues nouvelles.

-C- LES MEDICAMENTS VASODILATATEURS

La médication vaso-dilatatrice est illustrée, dans nos statistiques, des douze années que nous étudions par :

- 1 - L'acétyl-choline
- 2 - La tolazoline
- 3 - L'acide nicotinique
- 4 - L'hydergine*
- 5 - L'hydrosarpan*.

Les médicaments vaso-dilatateurs augmentent le calibre des vaisseaux. Ils appartiennent à différentes classes suivant l'électivité de leurs actions territoriales.

I - L'acétyl-choline

L'acétyl-choline est un parasympholytique dont l'action vaso-dilatatrice s'attache électivement à la circulation cérébrale.

L'acétyl-choline a été découverte en 1867. VILLARET et JUSTIN BESANCON l'introduisent en thérapeutique en 1925 (12).

Cette "hormone hypotensive" est une substance très instable, son action est de brève durée parce qu'elle est rapidement détruite dans l'organisme, donc par voie digestive elle est peu active pour ne pas dire inactive. Spécialisée sous le nom d'acécoline*, elle est utilisée sous forme de chlorure d'acétyl-choline.

Elle ne peut pas servir à la thérapeutique de l'hypertension artérielle permanente car son action est trop fugace. Cependant, au cours d'une poussée hypertensive se greffant sur un fond d'hypertension chronique, ou chez un sujet ayant un régime circulatoire habituel-

lement normal, elle peut être utilisée à raison de une ou deux injections par jour de 0,10 à 0,20 g pendant quelques jours.

L'acétyl-choline est aussi présentée associée à la papavérine. Le phényl glycolate de papavérine est une substance musculotrope qui renforce et prolonge la dilatation artériolaire.

Que ce soit seule ou associée à la papavérine la consommation d'acécoline^{*} est nulle depuis quelques années, après avoir lentement diminuée de 1955 à 1964 ainsi qu'en témoigne le tableau 7 : tableau de la consommation de ces deux spécialités.

Tableau 7

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Acécoline (en g)	310	280	170	90	30	-
Acécoline (en g)	165	110	-	30	30	45
Papavérine (en g)	675	325	-	10	15	17,5

Années	1961	1962	1963	1964	65	66	67
Acécoline (en g)	5	10	20	30	-	-	-
Acécoline (en g)	95	10	5	5	-	-	-
Papavérine (en g)	67,5	5	2,5	2,5	-	-	-

2 - La tolazoline

La tolazoline est un sympatholytique de synthèse touchant électivement, par son action vaso-dilatatrice, la circulation périphérique.

Par ses effets histaminiques, elle stimule la sécrétion gastrique et elle est vaso-dilatatrice périphérique et donc hypotensive mais par ses effets sympathomimétiques, la tolazoline est tachycardisante et vaso-dilatatrice, et, par une action cellulaire directe, la tolazoline augmente les sécrétions salivaires, lacrymales, sudoripares.

La tolazoline est un sympatholytique dont les effets sont transitoires ; c'est un médicament peu spécifique car il possède de nombreux effets latéraux.

Ses principales indications sont les manifestations artérielles périphériques, syndrome de Reynaud, artérite des membres inférieurs.

La consommation de ce médicament a toujours été irrégulière et peu importante (tableau 8) au Centre Hospitalier de MONTLUÇON.

3 - L'acide nicotinique

L'acide nicotinique est un vaso-dilatateur périphérique, artériolaire et capillaire dont l'action porte électivement sur l'extrémité céphalique, en particulier sur les vaisseaux rétiniens et conjonctivaux et ne s'étend que secondairement au tronc et aux membres.

L'acide nicotinique donnerait de brillants résultats dans les embolies des membres (6).

L'acide nicotinique est employé associé à la papavérine en dragées dosées à 10 mg pour

le premier et 14,5 mg pour le second. Le nicyl* papavérine, dont la consommation est figurée dans le tableau 8 n'entraîne pas de phénomène d'accoutumance ni d'incompatibilité.

Tableau 8

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Tolazoline (en g)	3	1	2	2	-	1
Acide nico- tinique (en g)	-	-	-	-	-	-
Papavérine (en g)	-	-	-	-	-	-

Années	1961	1962	1963	1964
Tolazoline (en g)	2	1	-	1
Acide nico- tinique (en g)	-	-	10	60
Papavérine (en g)	-	-	14,5	87

Années	1965	1966	1967
Tolazoline (en g)	0,5	2,5	1
Acide nico- tinique (en g)	40	70	90
Papavérine (en g)	58	101,5	130,5

4 - L'hydergine*

L'hydergine* est l'association de trois dihydro-alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydro-ergocornine, dihydro-ergocristine, dihydro-ergokryptine. Ces alcaloïdes sont dépourvus d'action ocytocique sur la musculature lisse. Sur les vaisseaux ils ont un effet spasmolytique. Ils dilatent les vaisseaux et protègent les organes effecteurs contre les influx nocifs adrénérgiques et vaso-constricteurs. Ils ont une action centrale sur les centres vaso-moteurs du rythme cardiaque, thermorégulateur psychique et moteur (effet sédatif), et des actions périphériques également dans le sens de l'inhibition.

L'hydergine* fut tout d'abord employée en ampoules injectables (500 en 1964, idem en 1965, 1.100 en 1966) 1967 voit la domination de la consommation par la présentation en solution : 22 litres (1 ml de solution égale 1 mg d'hydergine*) pour 300 ampoules.

5 - L'hydrosarpan*

L'hydrosarpan* se présente en comprimés renfermant 1 mg et plus récemment 5 mg de raubasine.

La raubasine, possède une action spasmolytique majeure. Elle inverse l'action de l'adrénaline mais aussi, fait original, de la nor-adrénaline. C'est aussi un puissant vasodilatateur périphérique, n'ayant aucune activité sédativ.

Le dosage fort est maintenant le seul prescrit dans nos services ; ce qui motive l'importante consommation de 1966 et 1967 (cf. tableau 9) par rapport aux années précédentes.

Ce médicament a une action vaso-dilatatrice élective sur les petits vaisseaux, une action vaso-dilatatrice cérébrale et l'absence d'action sur la tension artérielle maxima.

Tableau 9

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Raubasine (en g)	-	-	-	-	1,5	11,5

Années	1961	1962	1963	1964
Raubasine (en g)	7,5	8,5	7,5	3,5

Années	1965	1966	1967
Raubasine (en g)	9,75	48	54

6 - Ces dernières années de nombreuses autres spécialités sont prescrites, et, figurent dans ce relevé de la consommation de quelques médicaments au Centre Hospitalier de MONTLUCON.

A) Le cyclospasmol*

Comprimés dosés à 200 mg d'ester amygdalique du 3,5,5 triméthyl cyclo hexanol.

B) Le dédyl*

Il est employé principalement en ampoules injectables à 25 mg de dichloro éthanoate de diisopropylamine.

C) Le duvalidan^{*}

Le duvalidan^{*} ou isoxsuprine est présenté en ampoules et en comprimés. Ces deux formes sont employées.

D) Le sureptil^{*}

Le sureptil^{*} est un nouveau type de vasodilatateur présenté en comprimés associant 20 mg de cinnarizine à 200 mg d'acéfyllinate d'amino 2 méthyl 6 heptanol 6.

Les médications vasculaires à actions vasodilatatrice et hypotensive nous montre l'abandon de produits classiques pour de nouveaux dérivés de synthèse dont la tolérance au cours de traitement à long terme et la diminution des effets secondaires semblent être les principales qualités.

o

-D- LA THEOPHYLLINE

La théophylline, diméthyl 1,3 xanthine est la xanthine la plus utilisée. C'est un isomère de la théobromine, elle se rencontre dans le thé à côté de la caféine.

Elle se présente en petites aiguilles rhomboïdales incolores et inodores, faiblement solubles dans l'eau froide.

Ses propriétés thérapeutiques sont nombreuses. Elle est :

- Un diurétique puissant
- Un cardiotonique et vaso-dilatateur coronarien
- Un analeptique respiratoire, bronchodilatateur.

- Un spasmodique des voies biliaires.

Elle est contre indiquée dans les cas d'insuffisances rénales sévères. Son administration peut provoquer des céphalées, ou, des états d'agitations ; c'est pourquoi nous la trouvons associée au butobarbital.

En étudiant l'évolution de la consommation de la théophylline dans notre Hôpital nous sommes conduits à citer :

I - La théophylline pure

Elle est employée en :

a) Suppositoires à 35 ctg

Cette forme d'administration de la théophylline tombe en désuétude. Il lui est préféré l'association théophylline (35 ctg) butobarbital (7 ctg), association employée chez l'asthmatique qui est souvent sujet à l'insomnie.

b) En ampoules injectables

Une ampoule de 4 ml contient 0,24 g de théophylline pure solubilisée en présence d'anisate de sodium.

La consommation de cette médication diminue en 1962 après avoir été constante de 1957 à 1961.

Le tableau 10 résume la consommation de la théophylline au Centre Hospitalier de MONTLUCON.

Tableau 10

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Ampoules	550	-	1650	1100	2600
Supposi- toires unité =	1000	-	1400	1600	1700
Supposi- toires (Théo+buto)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Ampoules	1420	1500	500		300
Supposi- toires unité =	1400	1500	1100	1100	600
Supposi- toires (Théo+buto)	-	-	-	300	100

Années	1965	1966	1967
Ampoules	900	800	900
Supposi- toires unité =	800	400	300
Supposi- toires (Théo+buto)	100	1400	900

2 - L'étaphylline

L'étaphylline est la théophylline éthanoate de pipérazine, corps stable et extrêmement soluble dans l'eau, quatre fois moins toxique que la théophylline.

Elle est principalement employée en suppositoires où 0,25 g d'étaphylline sont associés à 175 mg de phénobarbital.

Le tableau 11 présente cette consommation où l'unité est le suppositoire.

Tableau 11

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Suppositoire	400	200	300	1700	2500

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Suppositoire	1200	1800	2200	1200	3000

Années	1965	1966	1967
Suppositoire	3900	8200	7500

3 - L'aminophylline

L'aminophylline est la théophylline éthylène diamine. C'est une poudre granuleuse, blanche, d'odeur faiblement ammoniacale, soluble dans l'eau.

Ce sel de théophylline est prescrit dans :

- Les états d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde
- En tant que diurétique, en période intermédiaire
- Mais surtout, il reste à l'heure actuelle un des médicaments les plus remarquable de l'asthme.

L'aminophylline ou caréna* montre une utilisation remarquablement constante en sa forme dragées dosées à 0,10 g alors qu'en ampoules destinées à la voie intra-veineuse (10 ml = 0,25 g) son utilisation est irrégulière et pratiquement nulle depuis 1964.

L'aminophylline entre en association avec :

a) La procaine

Le théophyllinate de procaine ou carénacaine* est indiqué dans le traitement de l'asthme pur ou intriqué. Il se présente en ampoules dosées à 0,18 g. Son emploi est irrégulier. (Tableau 12).

b) L'ouabaïne

L'aminophylline potentialise l'action de l'ouabaïne. Cette association ou carénobaïne se présente en ampoules pour la voie intra-veineuse à 1/4 mg d'ouabaïne et 0,10 g d'aminophylline. Son emploi est irrégulier (Tableau 12).

c) La papavérine et le phénobarbital

Cette association (sédocaréna*) est le médicament quotidien de toutes les cardiopathies douloureuses, des coeurs irritables et de tous les cardiaques nerveux et angoissés.

Chaque dragée est composée de :

Tableau 12

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Caréna* (dragée)	8000	5500	3000	3000	4500
Caréna* (ampoule)	400	300	100	300	-
Caréno- baïne* (amp.)	1100	1500	1800	1000	1200
Caréna- caïne* (amp.)	-	600	-	-	200
Sédocaréna* (comp.)	7500	6000	4500	3500	9000

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Caréna* (dragée)	3000	7000	8000	6500	7500
Caréna* (ampoule)	-	100	100	50	-
Caréno- baïne* (amp.)	1250	800	750	550	1200
Caréna- caïne* (amp.)	-	100	-	100	-
Sédocaréna* (comp.)	11500	5000	7500	6000	7000

Tableau 12 (suite)

Années	1965	1966	1967
Caréna* (dragée)	9500	6000	7000
Caréna* (ampoule)	-	-	48
Caréno- baine* (amp.)	2500	1150	1550
Caréna- caine* (amp.)	-	-	48
Sédo- caréna* (comp.)	5500	11500	9000

5 ctg. d'aminophylline
15 mg de phénobarbital
30 mg de papavérine.

Cette spécialité est très utilisée de 1955 à 1967 au Centre Hospitalier de MONTLUCON.

Nous groupons en un même tableau (12) la consommation de l'aminophylline pure et de ses associations.

Les tableaux de consommation nous montre que la théophylline est rarement employée en nature, alors qu'associée, principalement à l'éthylène diamine elle constitue une médication dont l'intérêt n'a pas fléchi en 12 ans, malgré les nombreuses synthèses réalisées dans les différents domaines d'action de ces drogues.

-E- LES MEDICAMENTS DU SANG : ANTICOAGULANTS ET HEMOSTATIQUES

La coagulation sanguine est un processus de défense physiologique contre les hémorragies, mais si elle tend à se produire pathologiquement à l'intérieur des vaisseaux, elle entraîne des troubles sévères (thromboses, embolies).

L'introduction et l'évolution de l'emploi des médications anticoagulantes seront considérées dans le premier paragraphe de ce chapitre. Puis, nous traiterons les médicaments utilisés pour arrêter ou prévenir une hémorragie, accident dû à des troubles de la coagulation lors de traumatismes variés.

I - Les thérapeutiques anticoagulantes

Les thérapeutiques anticoagulantes employées à ce jour nous montre l'évolution de la consommation de :

A) Substances entravant la transformation de la prothrombine en thrombine et l'effet de la thrombine sur le fibrinogène telle l'héparine.

B) Substances entravant la formation de prothrombine :

- a) Un dérivé de l'indane-dione : pindione[¶]
- b) Deux dérivés de la coumarine: tromexane[¶]
sintrom[¶]

A - L'héparine

L'héparine, découverte, en 1916 par M.HO-WELL et MAC LEAN de BALTIMORE n'a été que récemment appliquée de façon courante au traitement des thromboses vasculaires.

Les premiers essais chimiques furent menés simultanément de 1935 à 1940 par CRAFOORD en Suède et par MUNAY à TORENTA.

Pour de nombreux auteurs, elle est employée avant les anticoagulants oraux, l'effet rapide de celle-ci permettant d'attendre l'action retardée de ceux-là.

A côté de l'action anticoagulante de l'héparine, citons son action hyperhémiante (ADAMS et HOWART), son action antiexsudative (DONZELOT et KAUFMANN) et surtout son action antiartérioscléreuse.

En douze ans, la consommation d'héparine par nos services, s'est considérablement accrue, et ce progressivement, ainsi que nous le constatons en consultant le tableau 13.

Tableau 13

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Héparine (en gramme)	31,25	70	87,5	70	105

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Héparine (en gramme)	117,5	77,5	160	191,25	155,75

Années	1965	1966	1967
Héparine (en grammes)	187,50	210	319

A la faveur de cette augmentation, nous noterons que l'héparine en étant une médication anticoagulante palliative et curative,

favorise la fibrinolyse réactionnelle.

Les quantités d'héparine notées dans le tableau 13 sont dues à l'emploi de cette dernière en ampoules de 1 ml dosées à 25 mg, spécialisées sous le nom de liquémine*.

Toutefois depuis cette fin d'année 1967, notons l'emploi de 90 ml d'une solution titrée à 25.000 unités par ml de calciparine*. Cette solution est un héparinate de calcium destinée à l'administration sous cutanée, voie offrant des avantages sérieux à la voie intra-veineuse (diminution du risque de surcharge volumique, de clocher d'hypocoagulabilité) (10).

B - Substances entravant la formation de prothrombine

a) Les dérivés de l'indane-dione

Ils ne sont représentés dans notre mémoire que par une seule spécialité : le pindione* ou phényl 2 indane-dione 1-3. Cet anticoagulant étudié par MEUNIER MENTZER et MOLHO se présente en comprimés dosés à 50 mg. Il est inscrit au tableau A. Il inhibe la formation de la prothrombine en diminuant le taux plasmatique de quatre facteurs de la coagulation (facteur II ; prothrombine ; facteur VII : proconvertine, facteur X : Stuart, facteur IX : antihémophilique B).

L'emploi de ce médicament au Centre Hospitalier croît régulièrement depuis 1957.

b) Les dérivés de la coumarine

1) Le tromexane* : éthyl dicoumarol, présent épisodiquement depuis 1958 voit sa consommation tripler en 1967 : 1.080 g cette année là contre 300 g en 1966.

2) L'acénocoumarol, s'il ne figure que depuis 1966 dans nos statistiques présente une utilisation accrue en 1967.

Ces médicaments réunis par le tableau 14 n'agissent pas dès leur ingestion (18 à 30 heures pour le tromexane* ; 24 à 36 heures : sintrom* ; 36 à 48 : pindione*.

Tableau 14

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Phenindione (en g)	-	-	50	50	100
Ethyldicou- marol (en g)	-	-	-	180	
Acénocoumarol (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Phenindione (en g)	162	137	187	387	350
Ethyldicou- marol (en g)	120	120	120	-	360
Acénocoumarol (en g)	-	-	-	-	-

Années	1965	1966	1967
Phenindione (en g)	580	750	776
Ethyldicou- marol (en g)	330	300	1080
Acénocoumarol (en g)		24	32

Leur efficacité varie suivant la résistance individuelle du malade, son état hépatique, son régime alimentaire, la synthèse endogène intestinale des vitamines K, syathèse qui est très sensible aux thérapeutiques associées : antibiotiques, aspirine.

Il est donc nécessaire de contrôler, à l'aide d'examens de laboratoires tels le "temps de Quick" et le test d'Owren", leur action.

L'élimination de tels anticoagulants se fait par les urines et la bile.

La médication anticoagulante ne cesse de prendre de l'importance (héparinothérapie et antivitamines K) malgré les inconvénients inhérents à l'un et à l'autre de ces traitements. Ce phénomène ne saurait nous surprendre. En effet, les maladies thromboemboliques ne représentent-elles pas la première cause des décès en Europe, comme d'ailleurs aux U.S.A. et leur pronostic n'a-t-il pas été transformé par les anticoagulants ?

II - Les hémostatiques

Le mécanisme de la coagulation a été établi schématiquement par MORAWITZ en 1905. Avec les années et les perfectionnements techniques, ce schéma s'est enrichi de nombreuses réactions biologiques qui sont les précurseurs des trois phases principales de la coagulation sanguine.

Ces médications antihémorragiques seront illustrées dans notre étude par :

- A) Groupe des spécialités couramment prescrites dès 1955
 - 1 - L'hémostatique* Ercé
 - 2 - L'arrhémapectine*

- 3 - L'adrénoxyl^{*}
- 4 - Le K-thrombyl^{*}

B) Groupe des spécialités introduites en thérapeutique au cours de notre étude

- 1 - Le cépévit-K^{*}
- 2 - La reptilase^{*}
- 3 - La naphthionine^{*}

A) -

1 - L'hémostatique^{*} Erce est une solution lipocolloïdale de thrombo-plastine. C'est un hémostatique coagulant énergétique. Il est employé :

- En applications au moyen d'un tampon de coton stérile.
- Per os 10 à 20 ml (2 à 3 ampoules) quotidiennement pendant trois à quatre jours.

Ce médicament se présente en ampoules de 20 ml d'une solution titrée physiologiquement telle que 1 ml coagule 20 ml de sang en 20 secondes. Sa consommation varie quelquefois avec les années considérées, mais est, dans l'ensemble constante.

2 - L'arrhémapectine^{*} doit son action antihémorragique à la pectine, substance d'origine naturelle, en solution colloïdale stérile associée au chlorure de calcium dont le rôle per os est théoriquement établi.

Cette spécialité est présentée en ampoules buvables de 20 ml. Son rôle semble plus préventif que curatif, son emploi est régulier.

3 - L'adrénoxyl^{*} semicarbozine d'adrénochrome, illustre les médications vaso-constrictrices et hémostatiques.

ROSKAM a soutenu l'action hémostatique (di-

minution du temps de saignement) et non l'action sympathomimétique de l'adrénalone et de l'adrénaline grâce à une substance dérivée de leur oxydation : l'adrénochrome, produit instable, stabilisé sous forme de sels. Il est bien toléré, il s'emploie en injections intra-musculaires ou sous-cutanées (ampoules dosées à 1,5 mg). Son utilisation n'a pas subi d'importante variation; nous retiendrons toutefois sa tendance à l'augmentation lors des années faisant l'objet de notre mémoire.

4 - Le K-thrombyl[®]. Une série de remarquables recherches de DAM au Danemark mirent en évidence l'influence d'un facteur liposoluble sur le taux de prothrombine. Ce facteur est la vitamine K : "Koagulation Vitamin".

Le K-thrombyl[®]: 2 méthyl,1-4 naphtoquinone est une vitamine K de synthèse. De même que la vitamine K₁, vitamine naturelle, elle est liposoluble. On l'emploie en injections sous-cutanées, intra-musculaires d'ampoules contenant 50 mg de vitamine K₄.

Son utilisation est stable de 1959 (30 g) à nos jours, après avoir très sensiblement diminuée de 1957 à 1959. Cette chute de consommation n'est pas due à l'abandon de la vitaminothérapie K, mais à la préférence de la forme naturelle (vit.K₁) figurant au chapitre des vitamines.

Nous résumons dans le tableau 15 la consommation des différentes spécialités antihémorragiques prescrites dès 1955.

Tableau 15

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Hémostatique [®] Ercé (amp.)	400	350	200	400	300
Arrhémapectine [®] (amp.)	700	300	400	700	500
Adrénoxyl [®] (en g)	1,5	1,2	1,2	3,3	2,9
K-thromblyl [®] (en g)	152	195	125	95	30

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Hémostatique [®] Ercé (amp.)	250	950	200	450	950
Arrhémapectine [®] (amp.)	600	420	300	500	480
Adrénoxyl [®] (en g)	2,7	3,5	2,9	2,5	3,9
K-thromblyl [®] (en g)	25	30	20	12	7

Années	1965	1966	1967
Hémostatique [®] Ercé (amp.)	375	450	650
Arrhémapectine [®] (amp.)	1075	520	460
Adrénoxyl [®] (en g)	3,0	4,2	3,8
K-thromblyl [®] (en g)	12	18	15

B)- Spécialités hémostatiques prescrites
plus récemment au Centre Hospitalier
de MONTLUÇON

1 - Le cépévit K* . Il renferme dans sa formule les vitamines nécessaires au processus de la coagulation et au maintien de la résistance capillaire (traitement préventif: chirurgie - traitement curatif : médecine).

La vitamine K sous forme de bisulfite de ménadione est associée au complexe vitamini-que C et P (acide ascorbique, et hespéridine méthyl chalcone ; esculine ; méthyl rutine) qui augmente la résistance des capillaires et en diminue la perméabilité.

Ce produit se présentant en poudre lyophilisée est employé régulièrement depuis 1961 (Tableau 16). L'introduction dans l'organisme par la voie intra-veineuse est recommandée car la voie intra-musculaire est parfois douloureuse.

2 - La reptilase*, hémocoagulase sous forme isolée et purifiée, est un hémostatique titré qui permet d'obtenir très exactement un résultat déterminé. Son action est presque immédiate par voie intra-veineuse (15 minutes) et se maintient pendant quelques heures; par voie intra-musculaire son action est moins rapide (une heure environ) mais elle est notablement plus durable (24 à 48 heures).

Ce produit n'augmente pas le danger de thrombose. Le taux de prothrombine ne subit aucun changement.

La reptilase*, figure dans nos statistiques depuis 1961, c'est un hémostatique puissant dont la consommation diminue (Cf. tableau 16).

Tableau 16

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Cépévit K [®] (amp.)	-	-	-	-	-
Reptilase [®] (amp.)	-	-	-	-	-
Naphtionine [®] (amp.)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Cépévit K [®] (amp.)	-	300	700	700	800
Reptilase [®] (amp.)	-	200	150	175	50
Naphtionine [®] (amp.)	-	-	60	300	60

Années	1965	1966	1967
Cépévit K [®] (amp.)	500	600	750
Reptilase [®] (amp.)	100	50	100
Naphtionine [®] (amp.)	-	60	120

3 - La naphtionine[®] est un hémostatique d'urgence. Son principe actif est l' α -naptylamine 4 sulfonate de sodium. Son action est rapide. Elle abaisse fortement les temps de saignement et de coagulation par stimulation du système réticulo-endothélial et par modification du point isoélectrique des protéines

du sang. Elle est présentée en solution aqueuse, 1 g pour 10 ml d'eau distillée.

Sa consommation dans notre Hôpital débute en 1962 avec 60 ampoules. Elle varie peu au cours des années considérées.

Citons maintenant le méthergin^{*}, hémostatique utérin.

Tableau 17

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Méthergin [*] (amp.)	-	-	-	100	500

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Méthergin [*] (amp.)	500	650	500	500	500

Années	1965	1966	1967
Méthergin [*] (amp.)	400	550	450

C'est une solution de maléate de méthylergométrine, alcaloïde de l'ergot de seigle, qui n'a pas d'action sympatholytique ou vasoconstrictrice. Il est employé par voie injectable : ampoule de 1 ml contenant 0,2 mg de méthyl ergométrine. Sa consommation est extrêmement régulière depuis 1959 (Tableau 17).

Dans l'ensemble les médicaments de la coagulation, n'ont pas subi d'évolution de consommation, exception faite pour la vitamine

KI dont l'utilisation augmente chaque année (Tableau 23).

En présentant parallèlement les médicaments hémostatiques et anticoagulants nous concluons que l'évolution des médicaments du sang est orientée par les acquisitions nouvelles de la science.

La vitamine K, dont le rôle se précise, est de plus en plus employée, alors que les médications dites coagulantes, bien qu'encore utilisées, n'offrent plus qu'un intérêt secondaire.

Quant aux médications anticoagulantes, en transformant le traitement préventif et curatif des thromboses vasculaires, elles se créent une place importante en thérapeutique.

CHAPITRE III

-:-

LES MEDICAMENTS DU TUBE DIGESTIF

-:-

Le tube digestif est l'un des organes de l'économie les plus sensibles aux agressions morbides.

Qu'ils soient primitifs ou secondaires, certains troubles fonctionnels en se répétant peuvent retentir dangereusement sur l'équilibre humoral (déperdition hydro-chlorurée). Quant aux syndromes douloureux ils peuvent être à l'origine de phénomènes réflexes irréversibles.

L'examen de la thérapeutique symptomatique des troubles digestifs nous conduit à considérer :

- Les médications antispasmodiques
- Les médications du tractus gastro-intestinal.

-A- LES MEDICATIONS ANTISPASMODIQUES

A côté de l'atropine, de l'hyoscyamine de la scopolamine et de leurs dérivés, le groupe des médicaments parasympholytiques comprend un certain nombre de produits de synthèse appartenant à des séries chimiques très différentes.

Notre mémoire sur l'évolution de quelques médicaments au Centre Hospitalier de MONTLUCON nous conduit à considérer l'emploi de :

- 1 - Les alcaloïdes de la belladone : belladenal^{*}
- 2 - Un dérivé de la scopolamine :
le buscopan^{*} (butyl-hyoscine)
- 3 - Une phénothiazine : le diaspasmyl^{*} (bromure de propiromazine)
- 4 - Un dérivé de synthèse récent : le
primpéran^{*} (métoclopramide)

1 - Les alcaloïdes de la belladone

La belladone est entrée dans l'arsenal thérapeutique au XIXe siècle bien qu'elle soit employée à des titres divers depuis l'antiquité.

Vers 1850 Claude BERNARD étudia ses effets pharmacodynamiques.

Les auteurs modernes ont parfait l'étude pharmacodynamique de la belladonne et celle de ses alcaloïdes (1).

La synthèse chimique de ces derniers a été réalisée ainsi que celle des corps voisins.

Les alcaloïdes totaux de la feuille de belladone (bellafoline) titrés par rapport à l'hyoscyamine base, associés au phénobarbital, constituent une médication antispasmodique et sédative inscrite au tableau A.

Le belladenal^{*} est présenté en comprimés et en suppositoires. La forme comprimé (0,25 mg de bellafoline ; 50 mg de phénobarbital) est la forme la plus utilisée au Centre Hospitalier.

Son emploi, consigné depuis 1964, est régulier.

La présentation retard de ce médicament (trois fractions à durée de délitement croissante) n'est pas employée dans notre Hôpital.

2 - Le buscopan* (butyl-hyoscine)

L'usage des anticholinergiques de synthèse a pris, dans les dernières années, une grande importance en thérapeutique.

Ces médications anticholinergiques sont représentées par une amine tertiaire : le bromure de n-butyl hyoscine ou buscopan*. Il bloque la conduction nerveuse au niveau des ganglions parasympathiques. Il se présente en ampoules dosées à 20 ctg et en suppositoires et en comprimés à 10 ctg.

Le tableau de consommation (tableau 18) nous montre parallèlement l'emploi de ce médicament en ampoules (conditionnement prescrit dès 1957) et plus tardivement en comprimés (1965).

Le buscopan* injectable, bien qu'il garde une place importante en thérapeutique, voit son utilisation diminuée légèrement depuis 1965, année d'introduction discrète du buscopan* comprimé dont l'utilisation est en augmentation, augmentation qui est très importante en 1967 : 19 g.

Si nous considérons l'emploi du bromure de n-butyl hyoscine en totalité nous concluons que depuis 1960 cette drogue est présente à un taux moyen annuel de 100 grammes, dans nos statistiques au Centre Hospitalier de MONTLUÇON.

Le tableau 18 relate la consommation des antispasmodiques.

Tableau 18

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Buscopan* (amp.en g)	-	-	6,2	12,8	41,4
Buscopan* (comp.en g)	-	-	-	-	-
Belladenal* (comp.)	-	-	-	-	-
Diaspasmyl* (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Buscopan* (amp.en g)	102,8	99,4	42,2	95,6	150
Buscopan* (comp.en g)	-	-	-	-	-
Belladenal* (comp.)	-	-	-	-	2100
Diaspasmyl* (en g)	-	-	-	1	2

Années	1965	1966	1967
Buscopan* (amp. en g)	63,4	73,8	71,2
Buscopan* (comp. en g)	4,6	5	19
Belladenal* (comp.)	1500	2000	2300
Diaspasmyl* (en g)	7	25	1

3 - Le diaspasmyl^{*}

Le bromure de propiromazine ou diaspasmyl^{*} est un puissant spasmolytique de synthèse atropinique, papavérinique et ganglioplégique. Il est employé en ampoules contenant 20 mg de principe actif. Ce médicament inscrit au tableau C est peu employé, excepté en 1966 où sa consommation s'élève exceptionnellement à 25 grammes.

4 - Le primpéran^{*}

Le dichlorhydrate de métoclopramide : n(di-éthyl-amino-éthyl) 2 méthoxy-4 amino-5 chloro-benzamide, découverte française, est un modificateur du comportement digestif.

Le primpéran^{*} (inscrit au tableau C) est présenté en comprimés, soluté buvable, goutte (présentation utilisée en pédiatrie) et en ampoules injectables. C'est cette dernière forme (10 mg de métoclopramide) qui est utilisée. Il figure dans nos statistiques depuis 1966. Ces deux ans nous montre que son introduction en thérapeutique est très importante avec 2.300 ampoules, et, les 30,35 g soit 3.050 ampoules employées en 1967 tendent à prouver l'intérêt de ce corps, qui ne provoque ni rétention vésicale ni poussée glaucomateuse et qui est parfaitement bien toléré par les hépatiques et les diabétiques.

De nombreux autres médicaments pourraient figurer dans la thérapeutique symptomatique des troubles digestifs : papavérine, opiacés, analgésiques locaux.

-B- LES MEDICATIONS DU TRACTUS INTESTINAL

Les médications du tractus intestinal sont représentées dans notre travail par :

- 1 - Les médications anti-acide
 - a) Le sous nitrate de bismuth
 - b) Le gélusil*
- 2 - Les médications anti-diarrhéïques
 - a) Le salicylate basique d'alumine : alunozal*
 - b) La sulfaguanidine : ganidan*
 - c) Le diarsed*
- 3 - La bactériothérapie intestinale
 - a) Le bactisubtil*
 - b) Le vivacidol*
 - c) L'ultra-levure*
 - d) L'antibiophilus*

1 - Les médications anti-acide

a) Le bismuth

Le bismuth décrit par AGRICOLA au XVI^e siècle dans son traité "De natura fossilium", était utilisé sous forme de nombreux dérivés. C'est ainsi que jusqu'à la découverte de la pénicilline le bismuth fut dans le monde entier le médicament le plus utilisé dans le traitement de la syphilis (19).

De nos jours la bismuthothérapie est encore représentée par l'emploi de sels organiques dans le traitement d'angines et par l'iodure de bismuth dans le traitement anti-hémorroïdaire mais surtout par l'utilisation du sous nitrate de bismuth.

Le sous nitrate de bismuth léger, sel basi-

que est obtenu en accélérant l'hydrolyse d'une solution concentrée de nitrate neutre par le carbonate d'ammonium ou de sodium.

C'est un antiseptique et un adsorbant. Sa consommation varie peu avec les années, elle se traduit par un poids moyen de 10 kg par an. Il est distribué en paquet de 10 grammes.

b) Le gélusil^{*}

Depuis 1964 la médication anti-acide est complétée par l'emploi de gélusil^{*} : comprimés, à croquer, de trisilicate de magnésium et de gel d'hydrate d'alumine. Il est strictement dépourvu d'effet constipant. Son utilisation se traduit par l'emploi de 3.000 comprimés en 1964 puis de dix mille comprimés les années suivantes.

2 - Les médications anti-diarrhéïques

La diarrhée est l'évacuation trop rapide de selles trop liquides. Sa thérapeutique symptomatique est illustrée par :

a) L'alunozal^{*}

L'alunozal^{*} ou salicylate basique d'aluminium se présente en comprimés à 0,50 g. La consommation de ce dérivé salicylé est irrégulière de 1955 à 1965 ; elle devient nulle à partir de 1966.

b) Le ganidan^{*}

Le ganidan^{*} ou sulfaguandine est peu absorbé au niveau de l'intestin ce qui assure une haute concentration sulfamidée dans la lumière intestinale.

Ce dérivé sulfamidé est prescrit aux doses de 6 à 8 grammes par 24 h de préférence en deux

fois seulement dans la journée avec des boissons abondantes. Sa consommation progresse, avec les années examinées au cours de notre étude, pour s'élever à 3.050 g en 1967 contre 1.000 g en 1955.

Le tableau 19 présente la consommation des deux principaux anti-diarrhéïques prescrits au Centre Hospitalier.

Tableau 19

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Ganidan [®] (en g)	1000	1000	250	450	850
Alunozal [®] (en g)	250	250	500	900	250

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Ganidan [®] (en g)	1250	650	1350	750	1850
Alunozal [®] (en g)	600	100	200	300	400

Années	1965	1966	1967
Ganidan [®] (en g)	1350	2050	3050
Alunozal [®] (en g)	150	-	-

c) Le diarsed*

Le diarsed*, de synthèse récente, se présente en comprimés dosés à 2,5 mg. Il est inscrit au tableau A. Le (diphényl 3-3' cyano-3 propyl)l phényl-4 éthoxy carbonyl-4 pipéridine, sous forme de dichlorhydrate possède une activité constipante mise à profit dans les diarrhées de l'adulte et de l'enfant quelles qu'en soient leurs origines.

Ainsi que nous l'avons constaté à propos de nouveaux médicaments, sa consommation est faible lors de la première année où il fut employé (1.000 comprimés) en comparaison de celles des années suivantes : 3.400 comprimés ; 1967 : 4.300 comprimés.

La médication antidiarrhéique est marquée par l'abandon d'une drogue ancienne (alunozal*) au profit d'un produit de synthèse (diarsed*).

Signalons dans cette médication une préparation galénique : l'élixir parégorique dont la consommation est illustrée par la quantité de poudre d'opium servant à sa préparation dans le chapitre réunissant les consommations de stupéfiants (Tableau 34).

3 - La bactériothérapie intestinale

L'antibiothérapie perturbe le délicat équilibre, en provoquant une destruction brutale et sélective, des nombreuses espèces et races sensibles de la flore intestinale. Il importe donc de combler le vide microbien afin d'éviter le développement intempestif d'espèces pathogènes antibiorésistantes qui sont habituellement présentes, en faibles proportions.

Cette constatation est la base de la bactériothérapie intestinale.

En plus de leur emploi lors des troubles créés par l'antibiothérapie les spécialités qui suivent sont prescrites pour traiter des affections intestinales chroniques, des diarrhées ...

Depuis 1957 cette bactériothérapie est constituée par l'emploi de :

- a) Bactisubtil[®] : culture de bacillus subtilis
- b) Vivacidol[®] : culture de bacillus acidophilus
- c) Ultra-levure[®] : saccharomyces boulardii
- d) Anibiophilus[®] : lactobacillus acidophilus en 1962.

La consommation de ces spécialités est réunie dans le tableau 20.

Tableau 20

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Bactisubtil [®] (amp.et gel.)	-	-	4000	3300	6250
Vivacidol [®] (amp.)	-	-	900	2600	1900
Ultra-levure [®] (amp.et gel.)	-	-	500	1900	1900
Antibiophilus (amp.et gel.)	-	-	-	-	-

(suite tableau p.suivante)

Tableau 20 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Bactisubtil* (amp.et gel.)	5500	6500	7900	6480	6350
Vivacidol* (amp.)	700	2500	2400	4500	2900
Ultra-levure* (amp.et gel.)	4300	5100	4600	13380	13600
Antibiophilus* (amp. et gel.)	-	-	3600	1700	1700

Années	1965	1966	1967
Bactisubtil* (amp.et gel.)	4050	3200	3700
Vivacidol* (amp.)	4000	5200	6500
Ultra-levure* (amp.et gel.)	16400	15900	19400
Antibiophilus* (amp.et gel.)	2900	3700	5500

Certaines spécialités offrent la présentation ampoules et gélules. Dans ce cas l'utilisation de cette dernière forme semble prédominer. Dans l'ensemble la consommation de ces médicaments est en progression ce qui assure la nécessité de la thérapeutique lactique dotée aujourd'hui des techniques bactériologiques les plus récentes.

Il n'est guère de chapitre de la pathologie ou une manifestation digestive ne vienne figurer dans la liste des symptômes.

De plus, avec les nouvelles thérapeutiques, si elles assurent des résultats spectaculaires elles sont parfois des facteurs déclenchants de troubles digestifs. C'est pourquoi il nous est apparu intéressant de présenter l'évolution de ces médicaments.

CHAPITRE IV

-:-

LES MEDICAMENTS DE LA NUTRITION

-:-

-A- MEDICATION HYPOGLYCEMIANTE

La thérapeutique médicamenteuse du diabète sucré, toujours associée à une thérapeutique diététique, est représentée dans notre travail par :

- 1 - L'insuline
- 2 - Les drogues hypoglycémiantes.

1 - L'insuline

L'insuline, hormone hypoglycémiante du pancréas, élaborée par les cellules β des îlots de Langerhans, est formée de deux chaînes polypeptidiques comprenant 21 acides aminés pour l'une, et 30 pour l'autre ; aminoacides dont les séquences ont été établies en 1955 par SANGER.

L'insuline, détruite par les protéases, donc inactivée dans le tube digestif, est injectée par voie sous-cutanée. La voie intraveineuse est employée dans le coma diabétique.

Pour obvier à la fugacité de l'action hypoglycémiante de l'insuline on a recours à l'utilisation du complexe insuline-protamine constituant une insuline-retard.

La posologie doit être étroitement surveillée afin d'éviter les risques de convulsion et de coma hypoglycémique (13).

Les consommations d'insuline à l'état de chlorhydrate (a) (20 u.i. par ml) et d'insuline retard (b) sont consignées dans le tableau 21.

Tableau 21

Années	1955	1956	1957	1958	1959
- a -	40.000	80.000	50.000	70.000	90.000
- b -	4.000	4.000	6.500	6.000	1.000
Années	1960	1961	1962	1963	1964
- a -	55.000	70.000	82.000	90.000	132.000
- b -	3.000	6.000	4.000	3.000	4.000

Années	1965	1966	1967
- a -	130.000	130.000	150.000
- b -	8.000	11.000	9.000

2 - Les drogues hypoglycémiantes

Les drogues hypoglycémiantes sont dues à la nouvelle orientation de l'emploi thérapeutique de dérivés sulfamidés résultant des importants travaux de l'école de MONTPELLIER (14).

De nombreuses hypothèses sont émises sur le mode d'action de ces médicaments. Il est ce-

pendant admis, d'après les travaux expérimentaux, que l'effet de ces drogues est proprement pancréatique. L'efficacité diverse de ces substances est ainsi expliquée suivant la forme de diabète. Leur action est nulle au cours du diabète infantile (Peu de cellules β intactes).

Les sulfamides hypoglycémiants sont essentiellement représentés pour nous par le glybutamide synthétisé en Allemagne en 1954 par FRANCKE et FUCHS. Il se présente en comprimés à 0,50 g.

Employé dès 1959 (500 g) sa consommation augmente 1.300 g en 1963 ; 1.800 g en 1964 et se stabilise ensuite (2.800 et 2.600 g en 1965-66.

Citons le tolglybutamide ou dolipol* et le chlorpramide ou diabinèse* qui sont des sulfamides hypoglycémiants fort peu employés au Centre Hospitalier.

L'indication majeure de ces drogues est le diabète de la cinquantaine. L'emploi de ces médicaments peut avoir lieu chez un sujet non insuliné ou chez un sujet insuliné. Pour ce dernier la thérapeutique peut être mixte ou la drogue hypoglycémiante peut se substituer entièrement à l'insuline selon le type de diabète.

Malgré les progrès considérables réalisés dans le traitement du diabète sucré, le régime alimentaire continue à occuper une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Equilibrer régime et traitement, afin de ramener la glycémie à un taux normal, est très souvent un acte difficile à réaliser.

-B- LES VITAMINES

Ce chapitre réunit la consommation des principales vitamines et de quelques spécialités douées de propriétés vitaminothérapeutiques.

Nous considérerons la consommation des produits ci-dessous :

- 1) Les vitamines liposolubles
 - a) La vitamine D.
 - b) La vitamine K.
- 2) Association de vitamines lipo et hydrosolubles
- 3) Les vitamines hydrosolubles
 - a) Les vitamines B.
 - b) La vitamine C.
 - d) La vitamine PP.
 - d) La vitamine P.

1 - Les vitamines liposolubles

a) La vitamine D

La vitamine D est la vitamine anti-rachitique.

Ce groupe de vitamines est représenté pour nous par la vitamine D2 ou ergocalciférol (stérogyl^{*}).

Cette vitamine est peu répandue dans la nature et l'apport alimentaire semble jouer chez l'homme un rôle secondaire. A l'état physiologique la source principale de vitamine D2 réside dans l'irradiation par la lumière solaire de la provitamine présente dans la peau.

Pour certains auteurs la vitamine D serait une véritable hormone cutanée.

Si, il est établi que le foie stocke la vitamine D d'origine alimentaire, de même que celle formée dans la peau, son excrétion et sa destruction sont encore mal connues.

Le but thérapeutique de la vitamine D est d'assurer l'absorption du calcium, et corrélativement celle du phosphore, en assurant leur fixation au niveau des os.

Pendant six ans la consommation de vitamine D oscille de 5,25 g à 4,5 g puis un pic s'affirme en 1962 (7,50 g) et en 1963 (10,50 g) pour en revenir à 6 g en 1964 et se stabiliser au taux **moins** élevé de 3 g en 1966. Ces fluctuations sont dues à l'abandon de plus en plus effectif par les services de pédiatrie, de la vitamine D au profit d'associations vitaminiques : hydrosol^{*} frubiose^{*} calcique vitaminée D.

Le tableau 22 résume les doses annuelles de vitamine D2. Il a été établi en comptabilisant le nombre d'ampoules de stérogyl^{*} 15 (stérogyl 15 A soit 90 p.cent de la consommation ; stérogyl 15 H soit 10 p.cent).

En distribuant 2.500 ampoules de frubiose^{*} calcique vitaminée D, dosage fort, pendant l'année 1967 la consommation de vitamine D2 n'a été augmentée que de 0,35 g. Ce n'est donc qu'en individualisant cette spécialité qu'il nous est possible de mentionner son emploi modéré dans les années du début de notre travail (500 ampoules en 1959) ; (1.300 en 1960) emploi qui s'élève et se stabilise à 2.500/3.000 ampoules par an depuis 1961.

La vitamine D en intervenant dans le traite-

ment de certaines formes de polyarthrite et dans certaines affections allergiques, est prescrite régulièrement dans nos services de médecine.

Une carence en vitamine D est marquée par une chute de la calcémie, de la phosphorémie, et une augmentation des phosphatases alcalines.

Au cours des traitements intenses, particulièrement chez les sujets immobilisés, peuvent survenir des accidents d'hypervitaminose (anorexie, nausées, azotémie, albuminurie). Ces accidents se produisent avec des doses totales très variables, parfois avec des doses faibles (60 mg) d'où la nécessité de bilans rénaux et d'une surveillance continue.

Tableau 22

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine D2 (en gramme)	5,25	4,50	6,75	5,25	5,25

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine D2 (en gramme)	4,50	5,25	7,50	10,50	6,0

Années	1965	1966	1967
Vitamine D2 (en gramme)	5,25	3	3,75

b) La vitamine K

La vitamine K ou phylloquinone est la vitamine anti-hémorragique.

Bien que cette vitamine soit obtenu par synthèse dès les années 1940 nous constatons en 1955 une consommation très faible (0,1 g) mais très rapidement elle s'élève à des taux importants ces dernières années.

Cette vitamine est prescrite par voie parentérale. Exclusivement en ampoules de 1 ml dosées à 50 mg et rarement en ampoules de 1 ml dosées à 20 mg.

Le mode d'action précis de la vitamine K est encore à l'étude, toutefois les domaines de ses indications sont bien définis. Le phytoménadione est, bien sûr, en premier lieu le facteur indispensable à la coagulation du sang ; ce facteur est prescrit dans les états hémorragiques, et, à titre préventif en chirurgie (voies biliaires, césariennes) et en médecine au cours de traitements prolongés par antibiotiques, salicylates ... Ses indications s'étendent en médecine générale (affections biliaires et intestinales), (insuffisance hépatique) en dermatologie (méloena, purpura, engelure).

C'est aussi l'antidote des dicoumarols.

En dehors de ses applications thérapeutiques, elle peut être utilisée dans un but diagnostique pour apprécier la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique (test de Koller). Ce test est basé sur le fait que l'action des substances vitaminiques K sur le taux de prothrombine est liée à l'intégrité des fonctions hépatiques.

La consommation de la vitamine K est rapportée dans le tableau 23.

Tableau 23

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine K1 (en gramme)	2	2	5	28	54

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine K1 (en gramme)	41	60	56	68	89

Années	1965	1966	1967
Vitamine K1 (en gramme)	82	105	100

2 - Hydrosol* polyvitaminé

En conclusion à la consommation des vitamines liposolubles et en préambule à celle des hydrosolubles nous avons choisi de citer la consommation vitaminique faite sous la forme "hydrosol". La composition de cette solution est de "neuf vitamines en proportions optimales".

Vitamines A. B1. B2. B5. B6. PP. D2. C et F. L'unité des quantités exprimées dans le tableau ci-dessous est le flacon de 20 cc. Ce dernier contient :

50.000 u.i.	de vitamine A
20 mg	de vitamine B1
15 mg	de vitamine B2
40 mg	de vitamine B5
20 mg	de vitamine B6
100 mg	de vitamine PP
500 mg	de vitamine C
10.000 u.i.	de vitamine D2
20 mg	de vitamine E

Tableau 24

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Flacon de 20 ml	-	-	-	-	280

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Flacon de 20 ml	90	310	370	400	610

Années	1965	1966	1967
Flacon de 20 ml	1210	1210	950

Cette consommation (tableau 24) croît avec les années sans toutefois porter préjudice à la consommation séparée des composants employés isolément.

3 - Les vitamines hydrosolubles

La vitamine B12 ne figurera pas dans ce paragraphe en dépit de son hydrosolubilité. Elle constituera avec les extraits de foie l'objet d'un paragraphe ultérieur.

a) La vitamine B1

Le facteur B1, isolé du son de riz par FUNK en 1911, ouvre l'ère de la vitaminologie. Cette substance cristalline, blanche à odeur de levures, ne nous est pas fournie en quantités suffisantes par la vitaminogénèse intestinale (variable selon les individus et leur alimentation) mais par les fruits, les levures, le lait, etc...

Nous pensons que la vitamine B1 utilisée veut d'avantage pallier une carence d'absorption qu'une carence d'apport.

Quel est le devenir de la vitamine B1 dans notre Hôpital ? Le tableau 25 nous montre une tendance à la régression, régression plus sensible pour les ampoules à 100 mg que pour les comprimés à 250 mg.

Des affections telles que le béri-béri, la maladie de Plummer-Vinson, l'acrodynie assurent l'individualité des indications vitaminiques des divers facteurs du complexe B. Elles ne doivent pas masquer les résultats obtenus en clinique avec le groupe des facteurs B représentant alors une unité agissant plus complètement que les constituants pris séparément.

Le tableau 25 traduit la consommation des vitamines B1 et B6.

Tableau 25

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine B1 (en g)	453	469	485	595	250
Vitamine B6 (en g)	12,5	12,5	50	75	100
Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine B1 (en g)	292	438	130	110	196
Vitamine B6 (en g)	362,5	697,5	772,5	2175	3050

Tableau 25 (suite)

Années	1965	1966	1967
Vitamine B1 (en g)	475	105	130
Vitamine B6 (en g)	2125	2538	1562

b) La vitamine B6

La vitamine B6, synthétisée en 1939, fut tout d'abord dénommée adermine. Sa formule l'établissant comme un dérivé de la pyridine imposa son identité actuelle "la pyridoxine".

Elle s'affirme dans notre étude depuis 1962 par une utilisation annuelle de 2 kg. Précisons que les quantités comptabilisées sont dues à la délivrance de deux comprimés à 250 mg pour une ampoule renfermant, elle aussi, 250 mg de pyridoxine à l'état de chlorhydrate.

Les rapides progrès de la science explorent chaque jour d'avantage le vaste domaine de l'enzymologie. Ils nous précisent ainsi le rôle de co-ferment de la vitamine B6 aux différents stades des métabolismes. (décarboxylation d'acides aminés ...).

Toutefois nos observations la présentent avant tout pour son pouvoir à s'opposer aux effets métaboliques de l'isoniazide. (Le service où sont traités les tuberculeux en est, en effet, le principal utilisateur).

c) La vitamine C

La vitamine C, acide l-ascorbique, est la vitamine des "stress" acquérant ainsi un rôle

préventif et curatif en thérapeutique. Sa synthèse date de 1933. L'homme ne synthétise pas cette vitamine. De nombreux fruits et légumes la contiennent. Il est établi que le rejet de leurs eaux de cuisson entraîne une perte de 25 à 60 p.cent d'acide ascorbique d'où la fréquence des hypovitaminoses C (fatigabilité, anorexie, résistance moindre aux infections, tendance aux hémorragies, épistaxis).

Si l'hypovitaminose est répandue, l'hyper-vitaminose C ne peut être réalisée, car après que les divers organes se soient chargés, tout spécialement le foie, organe d'accumulation de la vitamine C, le surplus est éliminé ou détruit.

Ajoutons que les applications thérapeutiques de la vitamine C sont nombreuses, et la facilité d'ingestion des comprimés tamponnés (2/3 de la consommation totale exprimée) et nous aurons justifier les chiffres recueillis, au cours de ces douze années, et exprimés dans le tableau 26.

Tableau 26

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine C (en g)	1735	2620	2045	5365	5925

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine C (en g)	7622	6845	10507	9910	7322

Années	1965	1966	1967
Vitamine C (en g)	9000	7610	9800

Dans le domaine de la vitaminothérapie, la vitamine C est le meilleur exemple pour illustrer la prescription des vitamines dans des indications pharmacodynamiques précises à des doses largement supérieures à celles qui préserveraient de la carence. Ces nouvelles indications thérapeutiques s'affirment avec le temps. Ainsi il a été employé :

en 1955	1.350 amp.à 100 mg	500 amp.à 500 mg
en 1963	350 amp.à 100 mg	4145 amp.à 500 mg
	100 amp.à 1g	
en 1967	0 amp.à 100 mg	3900 amp.à 500 mg
	250 amp. à 1g	

d) La vitamine PP

La vitamine PP "pellagra preventive factor" identifiée en 1937, présente au cours de notre étude une remarquable constance de consommation sous forme de comprimés dosés à 500 mg. Cette vitamine abonde dans la viande. Il est généralement malaisé de déterminer sa carence (absorption ou utilisation). La pellagre ne semble pas être la principale indication thérapeutique du nicobion*. Cette vitamine est surtout employée en pathologie digestive, et, pour combattre les accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. Sa consommation est émise dans le tableau 27.

Tableau 27

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine PP (en g)	260	460	350	400	300
Vitamine P (en g)	-	-	-	-	-

Tableau 27 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine PP (en g)	360	240	240	260	320
Vitamine P (en g)	-	346	335	510	575

Années	1965	1966	1967
Vitamine PP (en g)	280	240	210
Vitamine P (en g)	680	750	830

e) La vitamine P

Il existe une série de substances ayant les propriétés thérapeutiques qui sont imparties à la vitamine P. Nous devons parler de facteurs vitaminiques P (tableau 27). Nous commentons maintenant les consommations de solurutine employée seule ou en association avec le chlorure de choline ou le chlorhydrate de papavérine. En citant ici la rutine alliée à la papavérine nous ne minimisons pas l'intérêt thérapeutique de cet alcaloïde de l'opium. Ce produit demandé surtout par les services de gériatrie varie d'une cinquantaine de grammes (en 1958, 1959, 1960) à 500 g en 1961 pour atteindre, par palliers successifs 1.420 grammes en 1967.

-C- LA VITAMINE B12 ET L'OPOTHERAPIE HEPATIQUE

La vitamine B12 préparée à l'origine à partir d'extraits de foie avec un très faible rendement (25 mg pour une tonne d'organe) a été retrouvée dans le streptomyces griseus qui sert à la fabrication de la streptomycine, ce qui rend possible sa préparation comme sous-produit de cet antibiotique.

Considérons l'évolution de la consommation au Centre Hospitalier de MONTLUCON de :

- 1 - La vitamine B12
- 2 - L'opothérapie hépatique.

1 - La vitamine B12

L'organisme humain ne fait pas la synthèse de la vitamine B12. Le besoin quotidien pour l'homme de facteur B12 se chiffre aux environs d'un gamma. De grands progrès ont été faits dans son analyse grâce aux dosages et aux expériences possibles utilisant la vitamine B12 marquée.

Ses fonctions physiologiques semblent multiples et sont encore à l'étude. Ses indications thérapeutiques sont :

en premier lieu

- L'anémie pernicieuse du type Biermer
mais aussi

- Les anémies pernicieuses symptomatiques
- Les anémies para-biermériennes
- Les asthénies
- La convalescence des maladies infectieuses
- Les cirrhoses

Elle est aussi prescrite pour son action antalgique intense à l'égard de symptômes douloureux d'origines très diverses.

Sa consommation est chiffrée dans le tableau 28.

Tableau 28

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Vitamine B12 (en g)	2,15	1,8	2,8	3,35	2,9

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Vitamine B12 (en g)	2,3	2,4	2,35	1,4	2,45

Années	1965	1966	1967
Vitamine B12 (en g)	4,05	3,45	4,6

La consommation de vitamine B12 est due à sa présentation en ampoules dosées à 1.000 gamma et en ampoules à 1.000 et à 5.000 gamma depuis 1965.

L'augmentation de la quantité de vitamine B12 utilisée en 1965 et 1967 est due à l'emploi ces années là de :

550 ampoules à 5.000 gamma en 1965
7730 ampoules à 5.000 gamma en 1966
620 ampoules à 5.000 gamma en 1967

La vitamine B12 se donne habituellement par voie parentérale. Par voie buccale elle est de 30 à 60 fois moins efficace, mais elle est activée par l'administration simultanée du facteur intrinsèque ou d'extrait de muqueuse de porc. La posologie est individuelle aussi bien pour les doses initiales que pour les doses d'entretien.

Deux schémas thérapeutiques s'opposent pour le traitement d'attaque ; celui qui emploie par voie intra-musculaire des doses modérées voisines de 100 gamma par jour et celui qui préconise par la même voie des doses égales ou supérieures à 1.000 gamma par jour.

Si la consommation de cette vitamine est stable au cours des années considérées, il n'en est pas de même de son prix. En effet les progrès réalisés pour sa fabrication entraîne une diminution de 1,45 Francs (ampoule à 1.000 gamma) en 1955 à 0,32 en 1967 en notant 1,35 Fr. en 1956 et 0,65 Fr. en 1959.

2 - L'opothérapie hépatique

L'intérêt de l'hépatothérapie dans le traitement de certaines anémies a été établi par les travaux des physiologistes.

En 1923 MINOT et MURPHY appliquèrent l'hépatothérapie au traitement de l'anémie de Biermer. Ils remarquèrent que cette affection, jusque là réputée incurable, était remarquablement améliorée par l'absorption, par le malade, de foie de veau cru. Le foie de veau est le plus souvent mal toléré, il reste donc les extraits buvables et injectables.

a) Les extraits de foie buvables

Les extraits de foie buvables sont présentés en ampoules et constituent un réel progrès sur l'administration directe, mais ils sont en partie détruits ou inabsorbés dans le tube digestif.

Une ampoule buvable de 10 ml titre 10 gamma de vitamine B12.

Nous remarquons une régression notable de

l'utilisation de cette forme de l'hépatothérapie dès 1960 (tableau 29).

b) Les extraits de foie injectables

Les extraits de foie injectables constituent la forme la plus active et en même temps la mieux tolérée. Ils sont injectés par voie intra-musculaire.

Trois spécialités représentent dans notre Hôpital l'opothérapie hépatique par voie injectable :

- Le ficarmone^{*} 120, une ampoule titre 40 g de vitamine B12.
- L'extrait de foie robapharm^{*}. Extrait de foie total désalbuliné (une ampoule = 0,08 g de foie frais).
- L'extrait de foie lyophilisé. La lyophilisation, tout d'abord mise à profit pour la préparation des antibiotiques, permet la présentation d'un extrait de foie offrant tout le contenu de l'organe vivant (acides aminés, purines, enzymes et co-enzymes hépatiques). Les indications de cette préparation sont nombreuses :

- Les cirrhoses
- Les hépatites
- Les anémies
- Les états de dénutrition.

Le tableau 29 rapporte la consommation des extraits de foie buvables et injectables.

L'opothérapie hépatique évolue très nettement au cours de notre travail de la forme buvable à la forme injectable assurant le mieux, surtout avec les formes lyophilisées, l'utilisation directe et intégrale par l'organisme du contenu de la cellule hépatique.

Tableau 29

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Ext.foie buv. (amp.)	11400	10100	7800	14200	10800
Ficarmone [*] 120 (amp.)	-	-	-	270	700
Ext.foie roba. (amp.)	-	50	50	100	100
Ext.foie Lyo.. (fle 250 mg)	-	-	-	-	150

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Ext.foie buv. (amp.)	7600	5900	5100	2200	1400
Ficarmone [*] 120 (amp.)	450	375	175	275	250
Ext.foie roba. (amp.)	50	700	850	4250	5750
Ext.foie Lyo.. (fle 250 mg)	400	200	350	310	310

Années	1965	1966	1967
Ext.foie buv. (amp.)	1550	1770	1400
Ficarmone [*] 120 (amp.)	300	325	430
Ext.foie roba. (amp.)	4000	3350	3200
Ext.foie Lyo.. (fle 250 mg)	2300	2900	3200

Nous rattachons à ce chapitre de la vitaminothérapie la consommation (tableau 30) de trois spécialités prescrites dans notre Hôpital :

- 1 - Le détoxon[®] hexavit B
- 2 - Le tétravit[®] B fort
- 3 - La transfusine[®]

Tableau 30

Années	1955	1956	1957	1958
Détoxon [®] hexavit B (amp.)	-	-	1740	1500
Tétravit [®] B fort (comp.)	240	1140	1500	900
Transfusine [®] (amp.)	-	-	-	-

Années	1959	1960	1961	1962
Détoxon [®] hexavit B (amp.)	1300	1475	2100	1475
Tétravit [®] B fort (comp.)	400	1000	1000	1700
Transfusine [®] (amp.)	-	-	-	-

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Détoxon [®] hexavit B (amp.)	1260	780	1860	330	780
Tétravit [®] B fort (comp.)	3000	3400	2300	2400	2600
Transfusine [®] (amp.)	3800	9500	5500	9000	9500

1 - Le détoxon* hexavit B

C'est une association de phospho-amino lipides et des principales vitamines du groupe B (notamment 50 gamma de vitamine B12 par ampoule) qui réalise une thérapeutique physiologique des agressions toxiques de l'organisme (alcool, opium, toxines microbiennes et virales).

Ce médicament s'emploie par voie intramusculaire. Son utilisation est constante jusqu'en 1966; en effet en 1966 et 1967 il est moins prescrit dans nos services (Tableau 30).

2 - Le tétravit* B fort

Il est employé en comprimés constitués par l'association de vitamine B1 (15 mg), de vitamine B2 (10 mg), de vitamine PP (50 mg) et de panthoténate de calcium dextrogyre (12,5 mg). Il est utilisé lors d'insuffisances digestives, de régime alimentaire déséquilibré, d'asthénie et de sénescence.

3 - La transfusine*

C'est un facteurs d'assimilation protéique, dynamiseur puissant, agent anti-anémique.

Il se présente en ampoules buvables constituées par de la muqueuse gastrique, des muscles de bovidés et de protéolysat d'embryon. Il rétablit l'équilibre azoté toujours perturbé lorsque l'organisme subit une atteinte importante, il active la régénération cellulaire, et, améliore la formule sanguine.

CHAPITRE V

-:-

LES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX

-:-

-A- LES MEDICAMENTS DE L'ESPRIT

Les classifications des "médicaments de l'esprit" sont nombreuses. En dehors de toute position pathogénique originale, et dans une intention de clarté, nous étudierons successivement :

- 1 - Les médicaments qui calment l'angoisse ou tranquillisants.
- 2 - Les médicaments qui contrôlent l'agitation et les troubles psychiques majeurs : les neuroleptiques.
- 3 - Les médicaments qui abolissent la conscience et introduisent le sommeil : les hypnotiques.
- 4 - A l'inverse nous illustrerons les médicaments qui relèvent l'humeur avec un psycho-analeptique : la centrophénoxine.

1 - Les tranquillisants

Le terme de médicaments tranquillisants se comprend aisément, il n'en existe pas de définition précise. Nous essaierons de cerner le problème, en disant que, les tranquillisants sont des drogues psycholeptiques (qui prennent l'esprit) sans déprimer ni la vigilance ni la psychomotricité.

L'utilisation de ces tranquillisants est résumée en deux tableaux :

- A) L'un constitué par un dérivé du propanédiol : le méprobamate.
- B) L'autre les dérivés de la diazépine :
 - a) Chlordiazépoxide : librium*
 - b) Diazépam : valium*.

A) Dérivé du propanédiol

Le méprobamate ou procalmadiol a été sélectionné par BERGER parmi un grand nombre de dérivés du propanédiol.

Sa posologie (1 à 2 g par 24 h) est variable. Elle tient compte de la susceptibilité individuelle et aussi des conditions de surveillance du traitement. On peut parfois observé un état vertigineux, une baisse de la tension artérielle, des troubles digestifs à type de diarrhée et des réactions allergiques (érythème, élévation de température).

Il faut proscrire l'association méprobamate-alcool.

Avec ce médicament on ne peut parler de toxicomanie mais plutôt de "mauvaises habitudes". Ses indications sont très étendues en médecine générale et en psychiatrie mineure. Il entre en associations avec de nombreux traitements spécifiques (salicylés, vasodilatateurs coronariens) (hypnotiques vrais). Il est tout particulièrement employé dans les états d'agitation survenant lors du sevrage alcoolique.

Il débute pour nous en 1961, mais atteint dès 1962 un taux élevé de consommation (tableau 31), il se maintient à ce taux jusqu'à nos jours. Ce médicament, présenté en trois formes (comprimés, suppositoires, ampoules), est consommé dans notre établissement seule-

ment en ampoules et comprimés dosés à 40 mg.

Le tableau 31 réunit la consommation des tranquillisants : (procalmadiol, diazépines).

Tableau 31

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Méprobamate (en g)	-	-	-	-	-
Chlordiazépoxide (en g)	-	-	-	-	-
Diazépam (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963
Méprobamate (en g)	-	1440	10400	8600
Chlordiazépoxide (en g)	-	-	32,5	80
Diazépam (en g)	-	-	-	-

Années	1964	1965	1966	1967
Méprobamate (en g)	5460	7720	13120	14300
Chlordiazépoxide (en g)	162	220	180	216
Diazépam (en g)	5,5	10,5	9,5	23

B) Dérivés de la diazépine

La découverte de cette famille nouvelle chimique est récente. Le librium^{*} a été synthétisé en 1957.

a) Le chlórdiazépoxide

Le chlórdiazépoxide est dépourvu des propriétés particulières aux neuroleptiques (propriétés cataleptiques et inhibition des réflexes). Par contre, il présente de remarquables propriétés tranquillisantes et notamment une importante action anxyolytique. On souligna très tôt également en clinique, l'importance très favorable de la marge de sécurité de ce produit et l'absence d'effet indésirable. Les qualités du librium^{*} et sa consommation, dans notre Hôpital, qui a plus que quintuplée de la première année d'emploi (32,5 g en 1962) à la troisième année (162,5 g en 1964) concourent à en faire véritablement le psychotrope anxyolytique nécessaire à tout praticien.

b) Le diazépam

Le deuxième membre de cette famille est la diazépam. (Valium^{*}). Le valium^{*} est un tranquillisant myorésolutif (baisse du tonus musculaire, diminution de la réactivité émotionnelle).

La notion de valium^{*} tranquillisant majeur se dessine à la lumière de nombreux travaux (en neurophysiologie, en épiléptologie).

Il apparaît deux ans après le librium^{*}. Il se présente en ampoules injectables à 10 mg et en comprimés à 2,5 et 7 mg. Son utilisation croît régulièrement au Centre Hospitalier de MONTLUCON, et ce, dans tous les domaines qui le concernent (anti-convulsivant, musculo-relaxant, inducteur de l'anesthésie en dimi-

nuant les doses de curarisants).

Le dernier dérivé de cette famille est le mogadon*. Il figure avec les tranquillisants par sa structure chimique et non par ses propriétés, car il possède une action hypnotique. En procurant un sommeil "paraphysiologique" et un réveil facile, il s'est imposé en 1967 par 79,56 g contre seulement 8,5 g en 1966.

Les tranquillisants ouvrent un domaine nouveau de la pathologie "les affections psychosomatiques". Les stimulations émotionnelles qui agressent à chaque instant l'homme de la vie moderne, expliquent l'importance considérable prise par les médicaments susceptibles de donner aux individus une meilleure adaptation contre elles.

2 - Les neuroleptiques

Les neuroleptiques dès 1952, s'imposent en thérapeutique psychiatrique. Ils se sont tout de suite révélés comme très actifs dans les états d'agitation majeure, les délires chroniques. Quatre séries chimiques répondent à la définition due à DELAY et DENIKER (9) donnée dans leur ouvrage "Méthodes chimiothérapiques en Psychiatrie".

Nous citerons :

A) La résérpine connue depuis de nombreux siècles, fut retrouvée en 1952 par des chimistes et des pharmacologistes suisses.

B) Les butyrophénones sont étudiées par le chimiste belge JANSSEN depuis 1959.

Ces deux familles sont illustrées pour nous, par la prescription de serpasil*, d'halopéridol* et de sédalande*. Ces prescriptions sont toujours peu importantes et très irrégulières, c'est pourquoi elles ne font pas

l'objet d'un tableau synoptique. Nous pouvons stipuler leur existence mais non, étudier leur évolution.

C) Les phénothiazines

Elles constituent la première série chimique neuroleptique. Malgré cette ancienneté, l'on obtient toujours de nouveaux dérivés qui complètent les possibilités thérapeutiques de ces drogues (Cf. tableau 32).

a) La chlorpromazine, première phénothiazine psycholéptique, a été très utilisée dans nos services jusqu'en 1962, pour décroître jusqu'en 1965. Elle semble rester toutefois un des neuroleptiques les mieux tolérés par les sujets âgés.

b) La prochlorpémazine est un neuroleptique stimulant, prescrit de 1958 à 1961 et totalement délaissé depuis cette date.

c) La prométhazine antihistaminique de synthèse, donc également douée de propriétés hypnotiques est certes une phénothiazine mais qui se révèle bien peu neuroleptique, c'est un antihistaminique et un hypnotique. Ses premières années, années de croissance, sont illustrées par l'emploi de comprimés à 25 mg et d'ampoules à 50 mg. En 1962, les ampoules tombent en désuétude et sa consommation, qui diminue jusqu'à nos jours est assurée toujours par les comprimés et par le sirop dont 1 ml correspond à 1 mg (cf. tableau 32).

d) L'alimémazine, nouvelle née de cette série, est dotée de propriétés neuroleptiques. Ce médicament est principalement représenté par une solution à 4 p.cent. Son emploi, malgré ses incohérences, semble favorable à son évolution, jugée seulement avec quatre ans de recul (tableau 32).

Tableau 32

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Chlorpromazine (en g)	234	296	380	500	374
Prochlorpémazine (en g)	-	-	-	7,5	20
Prométhazine (en g)	330	256	337	407	515
Alimémazine (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Chlorpromazine (en g)	340	315	382	166	111
Prochlorpémazine (en g)	15	10	-	-	-
Prométhazine (en g)	530	511	349	267	199
Alimémazine (en g)	-	-	-	-	166

Années	1965	1966	1967		
Chlorpromazine (en g)	46	84	117		
Prochlorpémazine (en g)	-	-	-	-	-
Prométhazine (en g)	128	180	184		
Alimémazine (en g)	371	268	325		

3 - Les barbituriques

Les barbituriques hypnotiques, uréïdes à chaîne fermée substituée en C5, demeurent les plus importants, les plus actifs, et, les plus utilisés des médicaments de ce groupe. Cette affirmation sera aisément prouvée par la lecture des taux de consommation des cinq dérivés de l'acide barbiturique employés au Centre Hospitalier de MONTLUÇON.

Ces dérivés sont les suivants :

- Le phénobarbital
- Le butobarbital
- Le sécobarbital
- L'amobarbital
- Le mébubarbital

Ils sont, comme tous les autres médicaments de ce groupe, soumis à la législation du tableau C. Leur consommation est exprimée dans le tableau 33.

Trois attireront plus spécialement notre attention, puisque nous assistons à leurs premières années de prescription (sécobarbital, amobarbital, mébubarbital).

a) Le sécobarbital, (méthyl butyl allyl malonylurée) comprimés à 0,10 g et suppositoires à 0,20 g induit le sommeil en 15 à 20 minutes pour une durée d'action de une à trois heures. La forme comprimé est très nettement plus employée que la forme suppositoire (un suppositoire pour 10 comprimés). Cette remarque pourra être généralisée à tous les barbituriques offrant ces deux présentations.

b) L'amobarbital, iso auryl éthyl malonylurée, comprimés à 0,10 g. Deux à trois comprimés peuvent être nécessaires à l'obtention de l'effet hypnotique, durée de cet effet : quatre à huit heures.

Tableau 33

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Phénobarbital (en g)	246	362	454	497	752
Butobarbital (en g)	100	100	200	100	400
Amobarbital (en g)	-	-	-	-	40
Sécobarbital (en g)	-	-	-	-	140
Sécobarbital (en g) }	-	-	-	-	-
Amobarbital (en g) }	-	-	-	-	-
Mébubarbital (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Phénobarbital (en g)	684	974	614	564	646
Butobarbital (en g)	1060	1460	1460	2720	2820
Amobarbital (en g)	160	250	304	424	508
Sécobarbital (en g)	80	250	442	610	548
Sécobarbital (en g) }	-	7	49	316	560
Amobarbital (en g) }	-	5	35	226	400
Mébubarbital (en g)	9	42	53	98	75

Tableau 33 (suite)

Années	1965	1966	1967
Phénobarbital (en g)	1020	926	858
Butobarbital (en g)	3500	20400	21200
Amobarbital (en g)	620	710	690
Sécobarbital (en g)	278	1000	1040
Sécobarbital (en g) }	350	350	400
Amobarbital (en g) }	250	250	285
Mébubarbital (en g)	160	198	203

c) Le mébubarbital, éthyl méthyl butyl malonylurée, comprimés à 0,10 g est hypnotique pendant une durée de trois à six heures.

Les constatations émises sur l'emploi des barbituriques hypnotiques seront communes à ces cinq médicaments.

Si le phénobarbital, phényl éthyl malonylurée, est le seul barbiturique utilisée en pédiatrie (comprimés à 1 ctg et à 5 ctg) tous ont subi au cours de ces années, une augmentation de consommation qui est discrète pour le gardénal (1955 : 246 g ; et 858 grammes en 1967) et considérable pour le butobarbital (100 g en 1955 contre 21,200 kg en 1967).

Il est bien entendu que, les barbituriques présentés dans le tableau 33 sont avant tout

des hypnotiques, mais, ne perdons pas de vue leur rôle potentialisateur que nous retrouvons avec leur présence dans différentes associations. C'est cette propriété qui nous les fera reconsidérer dans le chapitre groupant les spécialités analgésiques.

4 - Les psychoanaleptiques

Les recherches sur les auxines, hormone de croissance végétale, ont abouti à la synthèse de corps possédant une grande partie des propriétés de l'auxine naturelle. Tel est l'ester diméthyl amino éthylique de l'acide para chloro phénoxy acétique : centrophénoxine.

L'action de la centrophénoxine paraît liée:
- d'une part à l'augmentation de l'utilisation du glucose par la cellule nerveuse.
- d'autre part à la protection de celle-ci vis-à-vis de l'anoxie.

La centrophénoxine (lucidril[®]) est présentée en flacon renfermant 250 mg à dissoudre dans de l'eau distillée (injections intra-musculaire, intra-veineuse) et en comprimés à 100 mg et plus récemment à 250 mg.

Introduite en 1964 avec 100 grammes son utilisation croît sans cesse

1965 avec	460 grammes	
1966	1.265	"
1967	1.340	"

Le bilan impressionnant, dressé par les découvertes de ces dix dernières années, prouve que notre génération a vraiment vu naître la chimiothérapie des maladies mentales, aventure prodigieuse, dont nous sommes chaque jour les témoins.

L'idée de modifier l'humeur, la vigilance ou même le rendement intellectuel, est passé

de l'empirisme pratiquement total à une étude systématique avec de très authentiques bases scientifiques.

Ces drogues, d'introduction récente, représentent comme nous l'avons vu dans les tableaux ci-joints, une part importante dans le budget des dépenses pharmaceutiques hospitalières.

-B- LES MEDICAMENTS DU TABLEAU B

Les stupéfiants, médicaments inscrits au tableau B, sont par leur stockage et leur délivrance, bien individualisés de toute autre drogue, et pourtant, n'est-il pas admis de classer certains de ces analgésiques centraux avec la pléiade des médicaments de la douleur? (anesthésiques locaux et généraux, bromures, sédatifs, hypnotiques, etc..), classe importante, qui semble être de nos jours l'oeuvre divine de l'axiome latin "divinum est opus sedare dolorum".

La consommation des médicaments inscrits au tableau B est exclusivement constituée, pour nous, par :

- 1 - L'opium, ses préparations galéniques.
- 2 - Ses alcaloïdes : morphine et dérivés
- 3 - Les succédanés de synthèse de la morphine:
 - a) la péthidine
 - b) le dextromoramide.

Nous citerons malgré tout le chanvre indien et la coca, stupéfiants qui ne figurent pas dans notre rapport.

Evoquons le chanvre indien, en rappelant l'origine du mot assassin, vocable venant par corruption de "haschichins", dénomination des individus accoutumés à cette drogue. Ses applications thérapeutiques furent toujours

restreintes et la suppression légale du chanvre indien, en tant que médicament, (décret du 27 mars 1953) a simplement consacré un état de fait.

Quant à la coca, son utilisation en Europe se ramène à l'emploi de la cocaïne. KELLER, étudiant en médecine à Vienne, reconnu en 1884 les remarquables propriétés anesthésiques locales de la cocaïne. Depuis lors, organiciens et pharmacologues, ont rivalisé dans l'obtention de nouveaux anesthésiques locaux de synthèse qui ont peu à peu détrôner la cocaïne de sa suprématie.

L'opium, latex de papaver somniferum variété album, est connu de toute antiquité. Après un bref rappel de son histoire au cours des siècles nous chiffrerons son évolution pendant douze années, période de notre étude.

Présent dans le liquide d'oubli que la belle Hélène versait aux guerriers mélancoliques, l'opium endormit le dragon des Hespérides, pendant qu'Hercule en cueillait les pommes d'or. Déjà connu des premières dynasties égyptiennes, très en usage dans le monde musulman qui l'introduisit en Extrême-Orient, il ne fut utilisé qu'avec discrétion par les médecins de la période gréco-romaine. Méconnu au Moyen-Age, PARACELSE le remet en valeur à l'époque de la Renaissance. Au XVII^e siècle, SYDENHAM formule le laudanum auquel est resté lié son nom. Cette teinture d'opium safranée, figurant au Codex depuis l'édition de 1818, tend à tomber en désuétude. Elle ne figurera pas dans le tableau 34, tableau nous résumant:

1 - Les préparations officinales de l'opium

a) La poudre d'opium sert à la préparation de l'élixir parégorique. Ce dernier conserve une utilisation stable, dans la médication anti-gastralgique.

b) L'extract ferme et la teinture. Leurs consommations décroissent notablement. L'extract ferme servait à la préparation de pilules dosées à un ctg, et la teinture à la confection de sirops anti-tussifs.

Les préparations spécialisées d'extraits totaux d'opium (tableau 36)

- La sydenamine^x doit à ses sept ampoules prescrites en 1956 de figurer dans notre mémoire.
- L'homopavine^x est pratiquement abandonnée.
- Le pantopon^x, après une longue décroissance, est totalement délaissé depuis 3 ans (1.025 en 1956 et 96 en 1961).
- La spasmalgine^x, spasmolytique par la papavérine et l'atrinol, et, analgésique par le pantopon^x, bien qu'accusant une légère décroissance surtout depuis 1958 (année où la consommation de palfium^x croît), est encore assez largement employée dans les services de Chirurgie (médication préanesthésique) et en obstétrique, ce dernier service ayant une préférence pour la forme suppositoire.

Tableau 34

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Poudre d'opium (en g)	5	5	10	5	5
Ext. ferme (en g)	4,08	3,1	3,92	9,7	2,1
Teinture (en g)	26,5	136	292	90	37

Tableau 34 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Poudre d'opium (en g)	15,20	90,07	95,25	35,07	50
Ext. ferme (en g)	4	7	7,17	1,72	2,05
Teinture (en g)	93	165	15	14	10

Années	1965	1966	1967
Poudre d'opium (en g)	25,47	35,07	60,8
Ext. ferme (en g)	0	0,5	10,5
Teinture (en g)	4	4	-

Tableau 35

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Homopavine [*] (amp.)	96	82	77	-	73
Homopavine [*] (suppo.)	696	600	500	100	
Sydenhamine [*] (amp.)	-	7	-	-	-
Pantopon [*] (amp.)	14	1025	78	224	16
Spasmalgine [*] (amp.)	424	436	456	271	150
Spasmalgine [*] (suppo.)	736	720	530	208	396

Tableau 35 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Homopavine [⌘] (amp.)	71	169	40	27	34
Homopavine [⌘] (suppo.)	-	-	10	-	-
Sydenhamine [⌘] (amp.)	-	-	-	-	-
Pantopon [⌘] (amp.)	77	96	173	30	128
Spasmalgine [⌘] (amp.)	516	370	256	210	547
Spasmalgine [⌘] (suppo.)	340	376	248	386	302

Années	1965	1966	1967
Homopavine [⌘] (amp.)	11	1	5
Homopavine [⌘] (suppo.)	-	-	-
Sydenhamine [⌘] (amp.)	-	-	-
Pantopon [⌘] (amp.)	-	-	-
Spasmalgine [⌘] (amp.)	192	204	331
Spasmalgine [⌘] (suppo.)	48	229	68

2 - La morphine et ses sels

Signalons, tout particulièrement la morphine, qui fut le premier analgésique central découvert, et qui est encore le type des médicaments de ce groupe. Le tableau 36 nous indique les constatations suivantes :

Tableau 36

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Chlte Morphine (amp.à 1 ctg)	668	1037	413	285	339
Dunaphorine [⌘] (amp.à 1 %)	-	-	21	-	273
Dunaphorine [⌘] (amp.à 2 %)	-	-	-	-	-
Camphonirvane [⌘] (amp.)	-	16	16	-	-
Sédol (amp.)	1001	454	1331	1186	1061
Sédol [⌘] néostig. (amp.)	971	710	656	442	256

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Chlte Morphine (amp.à 1 ctg)	455	427	116	107	270
Dunaphorine [⌘] (amp. à 1 %)	91	290	12	57	-
Dunaphorine [⌘] (amp. à 2 %)	-	-	-	-	-
Camphonirvane [⌘] (amp.)	-	-	2	-	-
Sédol (amp.)	674	1181	451	797	1341
Sédol [⌘] néostig. (amp.)	102	-	-	-	-

Tableau 36 (suite)

Années	1965	1966	1967
Chlre Morphine (amp. à 1 ctg)	102	49	111
Dunaphorine [*] (amp. à 1 %)	-	-	-
Dunaphorine [*] (amp. à 2 %)	232	14	21
Camphonirvane [*] (amp.)	-	-	-
Sédol (amp.)	835	623	863
Sédol [*] néostig. (amp.)	-	-	-

- Le camphonirvane^{*} (association de camphosulfonate de morphine, de scopolamine et d'éphédrine) n'a pratiquement jamais été employé au Centre Hospitalier ; puisque nous notons 34 ampoules en 12 ans.

- Les mélanges de gluconate et phénylpropionate (dunaphorine^{*} mixte employée irrégulièrement, est en déclin) de même que le chlorhydrate de morphine, 668 ampoules à 1 ctg. en 1955 pour 3 en 1967.

- Quant au sédol^{*}, bien qu'ayant une carrière plus brillante, il nous paraît aussi en régression.

- La diamorphine, chlorhydrate de diacétyl morphine, ou héroïne, dont le sort en thérapeutique a été influencé par le Ministère de la Santé Publique, grâce à une missive adressée le 2 février 1959 aux présidents et secrétaires généraux des conseils départementaux de l'Ordre des Médecins. Il leur fut recommandé par le Conseil Economique et Social

des Nations-Unies et la Commission des stupéfiants, de tendre à prohiber l'usage thérapeutique de l'héroïne en raison du danger social que représente son caractère toxicomane particulièrement accentué.

L'héroïne, employée exclusivement en chlorhydrate, a été consommée épisodiquement (tableau 37) et toujours en faibles quantités (sauf en 1960 où nous notons 323 ampoules dosées à 1 ctg) par le Service d'Oto-Rhinolaryngologie de notre Hôpital.

Tableau 37

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Héroïne (amp. à 1 ctg)	10	109	18	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Héroïne (amp. à 1 ctg)	323	19	-	-	5

Années	1965	1966	1967
Héroïne (amp. à 1 ctg)	134	-	39

En ce qui concerne la dihydrone (dihydrocodéine) le tableau 38 où nous avons réunis pancodone* et eubine*, nous soumet une consommation extrêmement faible.

Tableau 38

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Pancodone [⌘] (amp.)	-	-	-	-	-
Eubine [⌘] (amp.à 1 ctg)	-	7	-	7	-
Eubine [⌘] (amp.à 2 ctg)	-	-	-	32	-
Eubine [⌘] (suppo.)	-	-	-	-	-
Années	1960	1961	1962	1963	1964
Pancodone [⌘] (amp.)	-	12	42	43	8
Eubine [⌘] (amp.à 1 ctg)	-	-	12	-	-
Eubine [⌘] (amp.à 2 ctg)	241	-	-	-	24
Eubine [⌘] (suppo.)	-	-	-	-	-
Années	1965	1966	1967		
Pancodone [⌘] (amp.)	32	83	21		
Eubine [⌘] (amp.à 1 ctg)	-	-	-		
Eubine [⌘] (amp.à 2 ctg)	-	35	-		
Eubine [⌘] (suppo.)	-	-	56		

3 - Parmi les succédanés de la morphine

deux sont employés au Centre Hospitalier de MONTLUCON. Il s'agit de la péthidine et du dextromoramide, ex pyrolamidol.

a) La péthidine, connue depuis 1937, inscrite en 1946 au tableau B, est employée sous forme de dolosal*, en suppositoires et ampoules. Il existe une forte différence de consommation entre ces deux présentations, puisque si nous notons 513 suppositoires en 1955, nous n'en trouvons que 45 en 1960, et un abandon de cette forme dès 1962. Quant aux ampoules, si leur nombre accuse une faible décroissance (1.493 ampoules en 1955, 1.179 en 1965, et 937 en 1967), leur utilisation reste notable.

Tableau 39

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Dolosal* (amp.)	1493	2416	1986	1490	1598
Dolosal* (suppo.)	513	290	100	45	155
Péthidine (en g)	200,6	270,6	208,6	153,5	175,3

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Dolosal* (amp.)	1550	2358	1429	1197	1493
Dolosal* (suppo.)	45	10	-	-	-
Péthidine (en g)	159,5	236,8	142,9	119,7	149,3

Tableau 39 (suite)

Années	1965	1966	1967
Dolosal [⌘] (amp.)	1179	806	937
Dolosal [⌘] (suppo.)	56	-	-
Péthidine (en g)	123,7	80,6	93,7

Si nous ne comptabilisons le dextromoramide que depuis 1958, année de son inscription au tableau B nous remarquons pour ce médicament un emploi croissant (tableau 40).

b) Le palfium[⌘] ou dextromoramide, synthétisé par JANSEN en 1956, fut dédié par ce biochimiste belge à Jean PALFYN, grand médecin gantois du XVIIe.

Tableau 40

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
Palfium [⌘] (comp.)	-	-	-	3776	2318	7784
Palfium [⌘] (amp.)	-	-	-	-	34	2757
Dextro- moramide (en g)	-	-	-	18,88	11,76	52,7

Années	1961	1962	1963	1964
Palfium [⌘] (comp.)	10423	9862	12450	10651
Palfium [⌘] (amp.)	487	341	362	908
Dextro- moramide (en g)	54,05	54,01	64,06	57,8

Tableau 40 (suite)

Années	1965	1966	1967
Palfium [*] (comp.)	9088	6040	13700
Palfium [*] (amp.)	3985	510	916
Dextromoramide (en g)	65,36	32,75	73,08

A ces mots d'historique, quelques propos au sujet des discussions suscitées par son inscription au tableau B. Un pouvoir toxicomanogène très prononcé lui fut attribué à la suite des essais effectués aux U.S.A. suivant la célèbre méthode du Centre de LEXINGTON.

Toutefois, l'opinion d'auteurs français qui l'ont utilisé très largement sur d'imposantes séries de malades, semble unanime à lui reconnaître un pouvoir à créer des toxicomanies incontestables, mais dont la fréquence reste limitée (3).

L'examen des quantités de stupéfiants consommés pendant ces douze années, nous montre que le domaine de ces drogues a tendance à se restreindre, et leur utilisation à se minimiser (5). Cette constatation rejoint celle déjà observée au Centre Hospitalier Régional de CLERMONT-FERRAND (7).

A quoi attribuer ce phénomène de déclin, alors que les médicaments de la douleur, bien que fort nombreux, ne permettent pas de solution parfaite au problème "douleur" ? Peut-être ce déclin doit-il être attribué à la naissance d'une importante classe de médicaments "les tranquillisants et neuroplégiques"

éliminant ainsi les stupéfiants des traitements d'états psychiques anormaux et des troubles du comportement. Par ailleurs l'essor des spasmolytiques est venu suppléer en partie la nécessité d'utilisation des analgésiques stupéfiants.

-:-

CHAPITRE VI

-:-

LES MEDICAMENTS DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES

--:-

Les progrès incessants de la thérapeutique moderne se sont traduits par des molécules nouvelles dont l'intérêt est prouvé par leur utilisation en progression. Ces molécules et les analgésiques anti-thermiques connus et employés depuis des dizaines d'années sont réunis ici par leur but thérapeutique: être des antalgiques.

-A- ASSOCIATIONS ANALGESIQUES ANCIENNES

Nous avons réuni dans un même tableau (tableau 41) les trois principales spécialités employées, pour leurs propriétés analgésiques, au Centre Hospitalier de MONTLUÇON. Ces trois spécialités sont :

- Le néalgyl* (suppositoire)
- Le salgydal* (suppositoire)
- L'optalidon* (suppositoire et dragée)

Le domaine d'action de ces trois spécialités analgésiques est vaste (douleurs rhumatismales, post-opératoires, céphalée, etc..) L'emploi de ces médicaments diminue l'emploi des stupéfiants, surtout chez les opérés, stupéfiants qui sont toujours redoutés pour leur effet toxicomanogène.

Si ces spécialités ont en commun leurs indications thérapeutiques elles ont aussi, bien

Tableau 41

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Néalgyl [¶] (suppo.)	-	-	-	-	-
Salgydal [¶] (suppo.)	-	-	-	-	1900
Optalidon [¶] (suppo.)	1200	1800	1320	3120	3600
Optalidon [¶] (drag.)	3000	2800	2500	10500	11000

Années	1960	1961	1962	1963
Néalgyl [¶] (suppo.)	1950	700	1400	1800
Salgydal [¶] (suppo.)	3600	4000	5600	5300
Optalidon [¶] (suppo.)	5280	3360	4920	5520
Optalidon [¶] (drag.)	12500	17000	20750	27250

Années	1964	1965	1966	1967
Néalgyl [¶] (suppo.)	1800	2300	3500	3600
Salgydal [¶] (suppo.)	3750	3750	5700	6200
Optalidon [¶] (suppo.)	5640	6840	5280	6840
Optalidon [¶] (drag.)	20000	18750	20000	19900

sûr, en commun certains de leurs constituants.

Citons :

a) L'amidopyrine. Il est présent dans les trois spécialités pré-citées. C'est un dérivé de la pyrazolone. Il n'est pas dénué de phénomènes d'intolérance (accidents cutanés, troubles circulatoires) mais sa manifestation toxique la plus grave est l'agranulocytose. Cette leucopénie, marquée par l'absence presque totale de polynucléaires s'accompagne de fièvre et d'ulcérations des muqueuses.

b) La caféine. Elle est présente dans les trois spécialités précitées. La caféine (1-3-7 triméthyl xanthine) figure dans ce chapitre par sa présence dans la formule des spécialités citées.

c) Les dérivés de l'aniline

- L'acétanilide (présent dans la formule du salgydal*). Ce médicament peut donner lieu à des altérations de la formule sanguine surtout si les doses sont supérieures à 0,50 g par jour.

- La phénacétine. Elle est lentement absorbée, lentement éliminée. Elle figure dans la formule du néalgyl*. Elle est le premier médicament de synthèse obtenu à la suite d'observations biochimiques (Transformation de l'aniline dans l'organisme). Dose journalière moyenne : 0,30 g.

La formule de l'optalidon** associe caféine et amidopyrine à un barbiturique : le butalbital. Le dosage d'un suppositoire en principes actifs est triple de celui d'un comprimé.

-B- NOUVELLES MOLECULES ANALGESIQUES

Après les associations analgésiques voyons le rôle joué par quelques molécules nouvelles

au sein des médicaments de la douleur.

a) Le doliprane^{*} ou paracétamol, est employé en comprimés dosés à 50 ctg. depuis 1964. C'est un analgésique anti-pyrétique original. Il n'appartient ni à la classe des pyrazolés, ni à la classe des salicylés. Il est neutre et parfaitement supporté par la muqueuse gastrique. Il n'entraîne qu'exceptionnellement des réactions allergiques.

Nous retrouverons cette molécule en association avec un autre produit de synthèse récent (di-antalvic^{*}).

b) Le glifanam^{*} comprimés dosés à 200 mg de glaphénine.

1965 : 1.098 comprimés ; 1966 : 15.600 ;

1967 : 17.300 comprimés. Cette substance originale de synthèse a séduit par ses propriétés :

- Antalgique pur d'action rapide et puissante
- Bonne tolérance digestive (prescription même aux ulcéreux)

- Peut-être administré à un malade soumis à un traitement par anti-coagulants.

Il est, comme toutes les molécules nouvelles, inscrit au tableau C.

c) L'antalvic^{*}. Le chlorhydrate de dextropropoxyphène, 65 mg par comprimé, est un analgésique placé par ses indications (cancérologie, traumatologie, rhumatologie) entre les morphiniques et les salicylés. Sa consommation est importante :

1965 : 404 g soit 6.900 comprimés

1966 : 108 g soit 1.800 comprimés

243 g 8.100 comprimés de
di-antalvic^{*}

1967 : 284 g 9.480 comprimés de
di-antalvic^{*}

En 1966 le d-propoxyphène est associé au paracétamol (30 mg du premier et 0,4 g de paracétamol pour une capsule). Cette association fait bénéficier de la suractivation croisée entre ces deux produits.

LA DIOCAMPINE[®]

La diocamphine[®], ou chlorhydrate d'éthyl morphine (4 ctg) et bromhydrate de scopolamine (1/10 de mg) en ampoules de 2 ml est un antalgique puissant (néoplasie, artérite) et un complément des anesthésies locales. Ce médicament reculant et évitant souvent l'emploi de la morphine est inscrit au tableau A. Sa consommation croît d'années en années, nous l'avons exprimée dans le tableau 42.

Tableau 42

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Diocamphine [®] (amp.)	4700	5000	3500	4700	6000

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Diocamphine [®] (amp.)	9800	10800	8300	12300	11500

Années	1965	1966	1967
Diocamphine [®] (amp.)	12500	12000	13300

Les armes contre la douleur deviennent de plus en plus nombreuses. Les nouvelles venues sont bien accueillies mais elles ne portent pas préjudice aux plus anciennes(exception faite pour quelques morphiniques). Les moyens de contrôle de leur tolérance, progressant

parallèlement, les rendent moins redoutables et beaucoup plus maniables.

-B- MEDICATIONS ANTI-INFLAMMATOIRES

Les drogues anti-inflammatoires constituant ce paragraphe ont été relevées dans notre travail sur l'évolution de quelques médicaments au Centre Hospitalier de MONTLUÇON. Ce sont :

- 1 - L'alphachymotrypsine
- 2 - L'oxyferriscorbone* sodique
- 3 - Les médicaments anti-inflammatoires en rhumatologie :
 - A) Les dérivés salicylés :
 - a) L'acide acétyl salicylique
 - b) Le salicylate de diéthyl amine
 - B) L'indométhacine.

1 - L'alphachymotrypsine

L'alphachymotrypsine est une enzyme pancréatique. Elle est obtenue à partir du pancréas de génisse. Elle se présente en poudre à dissoudre extemporanément avec du sérum physiologique, et, elle existe également en comprimés. Son activité est exprimée en unités C.Hb. (chymotrypsine hémoglobine). Son introduction dans l'organisme par voie intra-musculaire est douloureuse, c'est peut-être pourquoi la forme comprimé est davantage demandée (2/3;1/3). Certains auteurs l'emploient en rhumatologie, mais ce sont surtout, dans notre Hôpital, les services de Chirurgie qui en sont les principaux utilisateurs.

La consommation de cette enzyme, exprimée dans le tableau 43 n'appelle que peu de commentaires. En effet si en 1963-1964 offrent une forte utilisation, celle-ci est stable de 1961, année de ses débuts en thérapeutique, à nos jours.

Tableau 43

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Unités C.Hb.	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963
Unités C.Hb.	-	71250	167750	243250

Années	1964	1965	1966	1967
Unités C.Hb.	240000	175000	180000	210000

2 - L'oxyferriscorbone* sodique

L'oxyferriscorbone* sodique (mélange à parties égales du complexe ferrico-ferroso sodique de l'acide 2-3 dicéto l gulonique et du complexe ferrico-sodique de l'acide alloxanique) est un anti-inflammatoire non hormonal.

Ses indications thérapeutiques sont bien précises, il est cicatrisant et désinfiltrant des ulcères gastriques et duodénaux.

Il se présente sous forme lyophilisée à dissoudre avec du soluté isotonique de chlorure de sodium, ou, avec le sang du malade prélevé par ponction veineuse (auto-hémothérapie).

Ce médicament semble d'une excellente valeur thérapeutique comme nous le montre les chiffres d'utilisation au Centre Hospitalier :

1964 : 100 ampoules
 1965 : 575 ampoules
 1966 : 675 ampoules
 1967 : 725 ampoules.

3 - Les médicaments anti-inflammatoires en rhumatologie

Cette série de médicaments nous amène à consi-

dérer des drogues de plus grande ancienneté : les dérivés salicylés ; et une très nouvelle médication anti-phlogistique ; l'indométhacine ; dérivé de l'indol et inscrit au tableau A.

A) Les dérivés salicylés

a) L'aspirine. L'aspirine a été synthétisée en Allemagne par DRESSER en 1899. Elle est employée principalement en comprimés dosés à 0,50 g. Cette substance continue à être prescrite associée à la caféine, à l'éphédrine et à d'autres substances anti-pyrétiques, en cachets. Associations qui bien qu'étant d'hier n'ont rien perdu de leur intérêt thérapeutique.

L'aspirine, elle aussi, a été bénéficiaire des progrès accomplis en chimie thérapeutique. A côté des classiques comprimés à 0,50 g nous voyons l'aspirine en ses formes solubles (comprimés effervescents, acétyl salicylate de sodium ou catalgine*), en ses formes tamponnées ou dragéifiées. Ainsi se trouve éviter l'irritation gastrique due au caractère acide de l'aspirine.

Les chiffres de sa consommation (tableau 44) nous confirment qu'elle reste la médication de fond et l'indispensable base solide de tout cocktail thérapeutique en médication anti-inflammatoire.

La réputation d'innocuité de l'aspirine est depuis quelques années fort ébranlée par de nombreuses publications, et malheureusement une fois de plus, l'efficacité ne doit pas masquer la toxicité. L'acide acétyl salicylique est souvent une cause déclenchante et parfois révélatrice chez les ulcéreux connus ou inconnus. Chez les sujets qui ne présentent pas de lésion préalable du tube digestif, mais absorbent de l'aspirine de façon régulière, la gas-

troscopie nous fait observer dans 40 p.cent des cas des aspects de gastrites oedémateuses ou hémorragiques qui ne s'accompagnent pas toujours de troubles fonctionnels.

En l'associant à d'autres drogues anti-inflammatoires on peut en diminuer les doses, mais les drogues associées ne sont-elles pas pratiquement plus dangereuses que l'aspirine

Aspirine et salicylate de diéthylamine (algésal^{*}) illustrent (tableau 44) le rôle des salicylés en thérapeutique anti-inflammatoire.

Tableau 44

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Aspirine (en g)	17000	23000	21000	17000	25000
Algésal [*] (en g)	-	2600	2800	2700	2550

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Aspirine (en g)	25000	24000	16000	28000	31000
Algésal [*] (en g)	1950	600	750	750	450

Années	1965	1966	1967
Aspirine (en g)	29000	29000	28000
Algésal [*] (en g)	-	-	-

b) L'algésal*. Ce salicylé est présenté en dragées. Sa consommation fut régulière pendant quatre ans, puis vint le déclin et l'arrêt des prescriptions en 1965 (Tableau 44).

Si la consommation d'aspirine, en progressant au cours de ces années tend à nous montrer que les salicylés n'ont rien perdu de leur intérêt, pouvons nous être aussi affirmatif en considérant le sort du salicylate de diéthyl amine ? - d'autant que ce déclin coïncide également avec l'apogée de la corticothérapie, que nous étudions en un paragraphe particulier car même en étant parmi les agents anti-inflammatoires les plus puissants cette propriété s'insère dans l'important éventail de ses multiples indications.

B) L'indométhacine

1966 voit l'introduction de l'indocid* (tableau A) dans notre pharmacopée, et ce, avec 145 grammes soit 5.600 gélules. L'indocid* est la seule drogue révélée, dans nos statistiques, par un début aussi spectaculaire. Pourtant l'indométhacine a tout un cortège d'inconvénients (céphalées, troubles nerveux) et même d'accidents sévères (ulcération digestive, hémorragie intestinale). Le conditionnement en gélules et une posologie prudente semblent avoir beaucoup atténué les risques d'agressivité de cette drogue pour les parois du tube digestif (agressivité pouvant aboutir à des perforations du tube digestif). Après le conditionnement en gélules l'indométhacine (gélules à 25 mg) a été mis au service des praticiens des suppositoires renfermant 50 ou 100 mg de cette drogue. Cette dernière forme est très peu usitée dans nos services.

Rappelons qu'en étudiant une évolution des médicaments dans un Centre Hospitalier on est conduit à étudier les thérapeutiques utilisées

pour le traitement de maux à leur phase optima. De plus ces thérapeutiques sont conduites sous une étroite surveillance médicale.

En complément à cette médication anti-inflammatoire en rhumatologie citons les consommations de thiodérazine vitaminée B1 et d'isothionaiïodine vitaminée B1.

L'action de ces deux antalgiques des douleurs rhumatismales est apportée par le soufre et l'iode associés à l'action antalgique propre de la vitamine B1. Cette dernière est fournie, pour ces deux spécialités, par une ampoule distincte de celle contenant soufre et iode (la vitamine B1 est sensible aux oxydants).

Tableau 45

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Isothionaiïodine* Vit. (amp.)	350	250	800	600	700
Thiodérazine* Vit. (amp.)	-	-	-	200	200

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Isothionaiïodine* Vit. (amp.)	1400	1700	1300	2550	2800
Thiodérazine* Vit. (amp.)	200	200	150	-	450

Années	1965	1966	1967
Isothionaiïodine* Vit. (amp.)	2350	2250	1850
Thiodérazine* Vit. (amp.)	450	250	400

L'isothionatiodine* (Cf. tableau 45) est avec les années de plus en plus employée alors que la consommation de thiodérazine* ne progresse guère.

Ces rapports de consommation englobent celles dues aux quelques lits d'Hospice rattachés au Centre Hospitalier.

-C- LES CORTICOIDES

Les corticoïdes médicaments de découverte récente, feront pour nous l'objet d'un paragraphe particulier bien qu'ils aient pu, à juste titre, être considérés avec les médicaments anti-inflammatoires proprement dits.

Si les antibiotiques étaient déjà employés couramment en 1955, cette année nous apporte la naissance de la thérapeutique corticoïde. En effet, bien que la cortisone soit présente en 1955, l'hydrocortisone n'est rencontrée qu'en 1956 puis avec les années qui suivent de nombreux produits de synthèse seront à considérer.

Avec les corticoïdes, hormones glucocorticoïdes de la glande surrénale, nous étudierons la consommation d'A.C.T.H. stimulant de ce cortex glandulaire, puis, la consommation de syncortil* représentant la portion minéralocorticoïde de la sécrétion surrénale et enfin l'emploi du cortex surrénal total avec la cortine.

1 - L'A.C.T.H.

L'A.C.T.H. "adreno cortrophin hormon" est due aux travaux d'EVANS qui en 1924 mis en évidence le pouvoir stimulateur électif de l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse sur la sécrétion cortico-surrénale (18).

Dès 1926 SCHMITH et FORSTER montrent que l'hypophysectomie entraîne l'atrophie cortico-surrénale mais n'affecte pas la médullo-surrénale.

En 1953 SAYERS et WHITE isolent une protéine extrêmement pure de l'hypophyse de Porc. Son poids moléculaire est d'environ 20.000.

1949, est une date importante puisque pour la première fois HENCH utilise avec succès la cortisone dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. C'est alors que ce dernier et d'autres auteurs remarquent que l'A.C.T.H. possède, grâce à son effet stimulant sur le cortex surrénal, une action anti-inflammatoire similaire à celle de la cortisone (11).

1955 apporte la connaissance de la structure de l'A.C.T.H. après extraction de l'hypophyse de Porc et de Mouton.

Tableau 46

A : A.C.T.H. exprimé en unités internationales

B : Cortrophine retard exprimée en ampoule

(une amp. = 120 U.I.)

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
- A -	-	-	10000	37500	5000	7500
- B -	250	-	200	-	225	400

Années	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
- A -	5000	400	-	4000	250	250	5000
- B -	100	150	175	225	100	325	525

Le tableau 46 associe les deux formes de corticotrophine employées au Centre Hospitalier.

- Tout d'abord l'A.C.T.H. (A), hormone d'ex-

traction, fabriquée à partir d'hypophyses de veau, boeuf, mouton, porc exemptes d'extrait post-hypophysaire, est employée en flacons dosés à 50 mg. Nous remarquons l'irrégularité de son utilisation (1958 : 750 flacons ; 100 en 1959, pour en retrouver 800 en 1964 et une consommation nulle en 1963.

Peut-être devons nous impliquer cette irrégularité aux impuretés protéiques qui subsistent dans ce produit, malgré les procédés de purification mis en oeuvre. Ces impuretés peuvent provoquer une sensibilisation de l'organisme.

Signalons ici la synthèse du tétracosactide ou 1-24 corticotrophine ou synacthène*. Ce polypeptide de synthèse en offrant une composition constante, un dosage rigoureux puisque pondéral, écartera sans doute le risque imprévisible et grave de choc protéique inhérent à l'emploi d'A.C.T.H. extractive (17).

- Parallèlement à l'A.C.T.H. nous montrons la consommation de cortrophine retard (B). C'est également une préparation française, hautement purifiée d'hormone adrénocorticotrope hypophysaire. Sa régularité d'emploi au cours de cette douzaine d'années est sans doute due à la fixation de l'hormone sur un précipité, en milieu neutre, d'un sel de zinc à dose non toxique qui lui assure une action immédiate et prolongée.

La cortrophine hypophysaire n'est utilisée que chez les malades où les surrénales sont aptes à répondre à la stimulation qu'elle engendre. Elle est aussi indiquée pour prévenir les accidents liés à l'aplasie surrénale consécutive aux cures prolongées cortisoniques.

À la suite des hormones employées en thérapeutique pour stimuler la médullo-surrénale, étudions l'emploi des gluco-corticoïdes.

2 - Les gluco-corticoïdes

A) Les corticoïdes naturels

a) La cortisone

Nous avons cité l'emploi pour la première fois de la cortisone en 1949 par HENCH (11).

Cette substance E de KENDALL : hydroxy 16 déhydro 11 corticostérone est employée régulièrement pendant les années 1955, 1956, 1957 pour être totalement délaissée dès 1960.

Cette substance, inscrite au tableau A, peu prescrite sous forme d'acétate destiné à être injecté par voie intra-musculaire, était surtout consommée (ainsi qu'en témoignent les chiffres rapportés dans le tableau 47) en comprimés dosés à 25 mg.

Le tableau synoptique 47 présente parallèlement cortisone et hydro-cortisone en dépit de leur différence de consommation, car ce sont des corticoïdes naturels.

Tableau 47

Années	1955	1956	1957	1958
Cortisone (en g)	43,5	32	45	12,5
Hydrocortisone (en g)	-	21,25	15	25
Hydrocortisone IV. (en g)	-	-	-	1,25

Années	1959	1960	1961	1962
Cortisone (en g)	10	10	-	-
Hydrocortisone(en g)	20	11,2	16,2	20
Hydrocortisone I.V.(en g)	1,25	6,5	10	13,5

Tableau 47 (suite)

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Cortisone (en g)	-	-	-	-	-
Hydrocortisone (en g)	11,2	25	16,5	13,5	6,25
Hydrocortisone I.V. (en g)	8,5	19,5	22,5	25,5	28,5

b) L'hydrocortisone

L'hydrocortisone ou substance F de KENDALL, chimiquement bien défini par sa formule : hydroxy 17 corticostérone, bien qu'ayant des propriétés très voisines de celles de la cortisone, constitue la forme active des stéroïdes cortico-surrénaux sur le tissu conjonctif.

Nos services l'emploient par voie injectable. Nous distinguerons l'hydrocortisone, présentée en poudre lyophilisée, avec pour solvant un soluté glucosé préparé à 17,50 0/00 et le succinate double d'hydrocortisone et de sodium, composé hydrosoluble, à diluer extemporanément dans un soluté bicarbonaté.

Au cours des années étudiées, elle est en croissance régulière (tableau 47) bien que ses premières années d'utilisation furent très timides (50 ampoules en 1958 et 1959 pour en arriver en 1966 à une consommation sérieuse de 1.020 ampoules).

De nombreuses manifestations indésirables se sont produites à la suite de l'emploi des hormones cortico-surrénales.

Nous ne rappellerons que les risques de rétention hydro-minérale et d'oedème.

La recherche s'orienta donc vers la synthèse de drogues gardant les mêmes activités que ces hormones tout en étant dénuées de leurs néfastes effets secondaires.

À la suite de ces deux corticoïdes naturels, présentons les corticoïdes de synthèse, qui depuis 1966 ont de plus en plus tendance à nous être proposés en association (cortidas-myl*, corbutyl*, corti K*).

Le tableau de présentation de ces corticoïdes est établi suivant le tableau des principaux corticoïdes dérivés du noyau stérane, tableau extrait d'un exposé du Professeur BAUJARD présenté le 1.3.1965 Soc. Pharm. de MONTPELLIER.

B) Les corticoïdes de synthèse

Les premiers dérivés de synthèse réalisés furent la delta-cortisone et la delta-hydrocortisone. Ils diffèrent de la cortisone et de l'hydrocortisone par l'introduction d'une double liaison en 1-2.

Puis ce fut l'introduction en 1956 d'un ion fluor en 9 sur le noyau de base.

a) La delta-hydrocortisone

La delta-hydrocortisone ou prednisone (cortancyl*), de consommation importante (83,5 g en 1966) régulière depuis 1956 (avec un pic en 1958 et 1959 148,5 et 149 g), inscrite au tableau A est 4 à 5 fois plus active que la cortisone sur les phénomènes inflammatoires. Elle est prescrite par voie orale en comprimés à 5 mg. Elle épargne aux malades les restrictions en chlorure de sodium car son administration n'entraîne pas de rétention hydro-sodique, de formation d'oedème.

b) La delta-hydrocortisone

La delta-hydrocortisone ou prednisolone (hydrocortancyl^{*}) activité et tolérance identiques à celles de la prednisone, est de consommation irrégulière : 39 g en 1959 ; 3 g en 1957 et 10,5 g en 1960. Toutefois ce médicament est en déclin (cf ; tableau 48).

Remarquons en 1966 dans notre mémoire l'apparition en thérapeutique de prednisolone hydrosoluble, grâce à sa présentation en mé-tasulfobenzoate sodique. Cette hydrosolubilité apporte, avec la facilité d'administration, l'absence de particules matérielles irritantes pour la muqueuse gastrique et aussi une diffusion tissulaire rendue plus rapide.

Cette spécialité ou solupred^{*} a progressé de 4,5 g en 1966 à 24 g en 1967.

c) Le méthyl - prednisolone

Le méthyl 6 prednisolone est un dérivé de l'hydrocortisone inscrit au tableau A. Il est spécialisé en trois formes pharmaceutiques.

Le médrol^{*}, comprimés dosés à 4 mg illustré pour nous par une consommation exceptionnelle en 1964 est abandonné.

Il n'en est pas de même pour la forme injectable destinée à la voie intra-veineuse et intra-musculaire (tableau 48). Cet hémisuccinate sodique de méthyl prednisolone ou solumédrol^{*} n'a cessé de voir augmenter sa consommation depuis 1961. Il semble que cette progression soit due au fait que le solumédrol^{*} permet d'obtenir en quelques minutes des concentrations sanguines élevées avec le minimum d'effets secondaires indésirables.

Le dépomédrol^{*} figure dans notre étude seulement depuis 1966. Ce corticoïde retard constitué par une suspension d'acétate de méthyl

prednisolone en cristaux finement micronisés, réalise lors de son injection un dépôt cortisonique dont la durée de résorption par diffusion de la substance active est de dix jours environ pour une injection dans le muscle à trois semaines pour un dépôt articulaire (Résultats de l'utilisation d'un corticoïde à action prolongée en pneumo-phthisiologie).
FOUQUET J.; DENIS J.; RIO C.

d) Le prednilène

Le prednilène (décortilène^{*}), apparu en 1966 dans nos statistiques sera le dernier composé non halogéné de la prednisolone dans notre citation. Ce corticoïde de synthèse, inscrit au tableau A, libère pour la première fois l'action anti-inflammatoire des effets secondaires classiques.

Tableau 48

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Prednisone (en g)	-	77	82	148	149
Prednisolone (en g)	-	-	3	13	39
Médrol [*] (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Prednisone (en g)	106	79	101	72	76
Prednisolone (en g)	10	1,5	8	2	8
Médrol [*] (en g)	-	4	2,5	13	16

Tableau 48 (suite)

Années	1965	1966	1967
Prednisone (en g)	91	83	101
Prednisolone (en g)	5,5	2,5	2
Médrol [*] (en g)	20	56	81

Les dérivés fluorés

En 1956 BERNSTEIN et ALLEN en synthétisant le 9 α fluoro 16 α hydroxy delta-hydrocortisone (triamcinolone^{*}) ouvre l'ère des corticoïdes fluorés.

Dans cette série nous présentons :

a) Le dilar^{*}

Le dilar^{*} : acétate de paraméthasone est le seul dérivé fluoré à avoir l'ion fluor en 6(6 α fluoro 16 α méthyl prednisolone 21, acétate). Les 3 g utilisés en 1962 et les 2 g en 1963 sont les seules illustrations de ce médicament. Il fut prescrit en comprimés dosés à 2 mg.

b) Le triamcinolone^{*}

Le triamcinolone^{*} est un corticoïde employé en comprimés à 4 mg. Ses propriétés anti-inflammatoires sont analogues à celles de la prednisolone. Il fut intensément employé (53,6 g en 1961 ; 32,8 g en 1962) et seulement 11,2 g en 1963 pour tomber en désuétude totalement dès 1964 : 3,2 g.

c) Le dècadron*

Un an après la synthèse du premier dérivé fluoré, ARTH et SARETT donnent naissance au fluoro 9 α méthyl α 16 prednisolone (dècadron*). Bien que ce dérivé cortisonique soit doué de propriétés anti-inflammatoires puissantes son utilisation décroît depuis 1964. Ces dernières années il est seulement prescrit sous sa forme injectable (butyl acétate tertiaire de dexaméthasone) (tableau 49). Ce phénomène est sans doute motivé par l'éventualité d'ostéoporoses au cours de traitements prolongés, car, ce dérivé augmente le catabolisme azoté et aussi par le fait que l'emploi de dexaméthasone provoque une mise au repos complète de la cortico-surrénale (sécrétions d'androgènes et de glycocorticoïdes).

Tableau 49

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Triamcinolone (en g)	-	-	-	-	3,2
Dexaméthasone (en g)	-	-	-	-	1,2
Betaméthasone (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Triamcinolone (en g)	28	53,6	32,8	11,2	3,2
Dexaméthasone (en g)	2,7	1,1	4,5	4	3,3
Betaméthasone (en g)	-	-	-	-	-

Tableau 49 (suite)

Années	1965	1966	1967
Triamcinolone (en g)	0,8	3,2	1,2
Dexaméthasone (en g)	0,5	1,6	1,2
Betaméthasone (en g)	3,1	7,6	8,6

En 1965 notons l'emploi de 3,1 g de bétaméthasone (fluoro 9 trihydroxy 11 β , 17 α 21, méthyl 16 β dioxo 3,20 prégandiène 1,4) (betnésol^{*}, célestène^{*}) en comprimés dosés à 0,50 mg et en ampoules injectables (betnésol^{*} seulement) pour les voies intra-veineuse et intra-musculaire (tableau 49).

Signalons en 1967 l'emploi de betnésol^{*} soluté rectal. Le corticoïde est ici présenté en solution (5 mg de produit actif pour 100cc de solution) destinée à la thérapeutique locale de la rectocolite hémorragique.

d) Le cortidasmyl^{*}

Le cortidasmyl^{*} représente l'association prednisone-théophylline-phénobarbital. Il est de plus en plus utilisé depuis 1964, année de sa première prescription dans notre Hôpital.

Nous notons pour cette spécialité une consommation de :

2.850 comprimés en 1964
3.750 comprimés en 1965
6.150 comprimés en 1966
7.350 comprimés en 1967.

Avec ce médicament inscrit au tableau A nous voyons se réduire l'éventail des propriétés thérapeutiques de la prednisone. Cette as-

sociation est surtout prescrite pour son important pouvoir broncho-dilatateur.

3 - Les minéralo-corticoïdes

De nombreux corps naturels et synthétiques font figurer, dans notre travail, la sécrétion hormonale de gluco-corticoïdes par les glandes surrénales. Seul, le syncortil* illustrera le groupe des minéralo-corticoïdes. Cette solution huileuse d'acétate de désoxycorticostérone, destinée à la voie intra-musculaire, est présente durant les douze années étudiées. Alors que le nombre de lits varie de 745 en 1955 à 1.032 en 1966 la consommation de syncortil*, elle, varie de 4,5 g en 1955 à 2,5 g en 1966.

4 - Le cortex surrénal

L'emploi de l'extrait total des glandes cortico-surrénales (cortine) est irrégulier:

1958 ; 1959 ; 1965	: 100 ampoules à 125 unités
1966 ; 1967	: 400 ampoules
1960 ; 1961 ; 1964	: consommation nulle.

Cette spécialité est utilisée par un seul service : celui où sont traités les malades atteints de tuberculose.

En résumé, avec quelques dix ans de recul sur les premières prescriptions de corticoïdes, nous voyons que l'un des premiers dérivés naturels (l'hydrocortisone) est de plus en plus employé à l'image de dérivés de synthèse fluorés (betnésol*) ou non (prednisone, médrol*).

Donc cette classe de médicaments, fort importante pour un budget hospitalier, n'a pas déçu les thérapeutes et elle reste "l'un des

plus important progrès thérapeutique de notre époque".

Assises nationales de Médecine - Paris - 1960.

-D- LES AGENTS ANTI-BACTERIENS

Ce paragraphe réunissant les agents antibactériens employés au Centre Hospitalier, sera constitué par l'étude de l'évolution :

- Des tuberculostatiques
- Des antibiotiques
- Des agents antibactériens : sultirène*
furadoïne*

1 - Les médicaments anti-tuberculeux

A la suite de la streptomycine on a vu apparaître un certain nombre de substances, les unes constituées également par des antibiotiques, les autres obtenues par synthèse. L'activité de ces substances améliore dans de très nombreux cas le pronostic de l'infection tuberculeuse.

Le traitement de la tuberculose est un traitement de longue haleine. Notre étude au Centre Hospitalier de MONTLUÇON nous a permis de retenir :

- D'une part les médications tuberculostatiques majeures :
 - a) L'isoniazide
 - b) L'acide para amino salicylique
 - c) La streptomycine
 - d) L'éthionamide.

- D'autre part les médications tuberculostatiques de relais :

- e) La d-cyclosérine*
- f) La viomycine*
- g) La kanamycine*

Pendant des années le traitement de la tuberculose pulmonaire était résumé par une thérapeutique de repos et de collapsothérapie. Il n'existait aucun médicament capable d'influencer réellement l'infection tuberculeuse. En moins de dix ans sont apparus la streptomycine (1944) l'acide para amino salicylique (1947) et enfin l'isoniazide (1951).

La consommation de ces tuberculostatiques est traduite dans le tableau 50.

Tableau 50

Années	1955	1956	1957	1958
Isoniazide (en g)	2813	2255	1411	3577
P.A.S. (en g)	55780	68320	53430	49650
Pasiniacide (en g)	150	700	750	550
Strepto panto. (en g)	-	-	-	-
Didrostreptopan. (en g)	-	-	1000	2300
Ethionamide (en g)	-	-	-	-

Tableau 50 (suite)

Années	1959	1960	1961	1962
Isoniazide (en g)	7320	3695	4973	4634
P.A.S. (en g)	62480	55330	63600	83880
Pasiniazide (en g)	300	400	-	50
Strepto panto. (en g)	-	-	-	200
Didrostrepto- pan. (en g)	2850	5600	7100	6250
Ethionamide (en g)	-	150	100	225

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Isoniazide (en g)	3529	2941	1837	4900	3325
P.A.S. (en g)	49080	39960	44280	42135	55320
Pasiniazide (en g)	200	-	-	-	-
Strepto panto. (en g)	300	200	350	550	450
Didrostrepto- pan. (en g)	6300	4900	5700	5100	4400
Ethionamide (en g)	300	675	575	275	350

a) L'isoniazide

L'isoniazide ou rimifon^{*} est introduit en 1952 en thérapeutique. L'isoniazide, hydrazide de l'acide nicotinique, est un des corps les

plus actifs in vitro sur le bacille tuberculeux.

Une fois administré par voie digestive ou par voie parentérale, l'isoniazide diffuse dans tous les organes et dans tout le liquide céphalo rachidien. Des incidents peuvent survenir au bout de deux à trois semaines de traitement (constipation, céphalées, insomnies, crampes musculaires, troubles visuels). Ce médicament est présenté en ampoules, comprimés, suppositoires. Cette dernière forme n'est que très occasionnellement employée. Les comprimés, dosage à 50 mg, furent très employés jusqu'en 1962. Cette année là, la thérapeutique utilise préférentiellement les comprimés à 150 mg et les ampoules à 500 mg faisant ainsi disparaître totalement l'emploi d'ampoules dosées à 150 mg. Les ampoules sont injectées en perfusion intra-veineuse associées au P.A.S. ce qui assure une concentration sanguine élevée mais brève. Malgré l'importance de ses effets secondaires et l'existence de cas de résistance (pas de résistance croisée entre isoniazide, d'une part, et le P.A.S. d'autre part). L'isoniazide est très utilisé dans le traitement des formes aiguës de la tuberculose pulmonaire, soit seul, soit mieux en association avec la streptomycine et l'acide para amino salicylique.

2 - L'acide para amino salicylique

L'acide benzoïque et l'acide salicylique accroissent la consommation d'oxygène du bacille tuberculeux. De ces constatations est née la recherche de substances à effet anti-microbien se comportant comme des antagonistes de ces acides. Cette prospection systématique aboutit à la découverte des propriétés tuberculostatiques de l'acide para amino salicylique encore que, paradoxalement, cet

acide ait le même effet sur la consommation d'oxygène des bacilles que l'acide salicylique. C'est une substance peu soluble dans l'eau et les solutions du sel de sodium sont peu stables. Elles exigent pour leur conservation l'addition de substances réductrices. L'action de cet acide, in vitro, sur le bacille tuberculeux est essentiellement bactériostatique et présente une grande spécificité à l'égard des souches virulentes de bacilles humains. Il semble que son effet bactériostatique soit dû à une inhibition compétitive à l'égard d'un métabolite essentiel à la multiplication bactérienne. La voie intraveineuse, en perfusion lente, est la méthode de choix pour son introduction dans l'organisme.

Le pasiniazide^x est le para amino salicylate d'isonicotylhydrazide. Il se présente en comprimés dosés à 100 mg. Son utilisation, par le service de phthisiologie, est nulle depuis 1964.

3 - La streptomycine

La streptomycine a été découverte en 1944 à partir d'une Actinomycétale : le Streptomyces Griseus. Son spectre se caractérise avant tout par l'activité qu'elle exerce sur le bacille tuberculeux. Elle est employée, dans notre Hôpital, sous forme de sulfate et de panthoténate en flacon de 1 gramme, mais surtout sous forme de sulfate et de panthoténate de son dérivé d'hydrogénation : la dihydrostreptomycine. Ces deux substances possèdent pratiquement les mêmes propriétés thérapeutiques. Elles sont différenciées par leur toxicité. La dihydrostreptomycine engendre moins fréquemment de troubles vestibulaires alors que la streptomycine entraîne moins fréquemment des troubles de l'ouïe.

d) L'éthionamide

Dès l'apparition de l'isoniazide, on a cherché dans les formules dérivés des produits bactériostatiques efficaces contre le bacille tuberculeux. Les modifications portant sur le noyau pyrimidique, en particulier le substituant thiomide, fournissent un produit intéressant le thiomide isonicotique étudié en 1952, puis deux ans plus tard ce fut la création de l'acide éthylisonicotinique. Les premières expérimentations faites par BROUET ont, en effet, montré les faits qui permettent d'envisager ses indications :

- Tuberculose récente, mais stagnation des résultats au bout d'un mois ou deux.
- Tuberculose invétérée, amélioration qui n'est que très souvent temporaire.

Ce produit employé toujours en association avec d'autres antibiotiques permet d'améliorer les lésions en retardant au maximum la résistance acquise.

Les médications tuberculostatiques de relais, dont la consommation au Centre Hospitalier de MONTLUCON est relatée dans le tableau 51, sont constituées par trois antibiotiques, leurs caractères rappellent en beaucoup de points ceux de la streptomycine.

e) La d-cyclosérine^{*}

La d-cyclosérine^{*} est une substance antibiotique hydrosoluble, extraite des cultures de Streptomyces Orchidaceus. Le produit est stable et non altéré dans le tube digestif, ce mode d'administration entraîne une concentration urinaire élevée. La d-cyclosérine^{*} est active dans la tuberculose pulmonaire ainsi que dans les autres localisations tuberculeuses, en particulier la localisation génito-urinaire. En pratique, cependant son utilisation

Tableau 51

Années	1955	1956	1957	1958
D.cyclosérine* (en g)	-	60	30	30
Viomycine* (en g)	120	200	200	300
Kanamycine* (en g)	-	-	-	-

Années	1959	1960	1961	1962
D.cyclosérine* (en g)	15	7,5	5	45
Viomycine* (en g)	20	240	140	220
Kanamycine* (en g)	-	692	275	375

Années	1963	1964	1965	1966	1967
D.cyclosérine* (en g)	45	52,5	15	52,5	7,5
Viomycine* (en g)	290	340	180	1020	850
Kanamycine* (en g)	345	235	120	200	220

tion reste limitée aux échecs de l'antibiothérapie classique. Le tableau 51 nous montre qu'au cours des années étudiées on n'a eu qu'épisodiquement recours à cette substance. Son administration entretient une certaine euphorie, voire, un peu d'agitation qu'il convient de calmer par l'administration simultanée de barbituriques ou de tranquillisants.

f) La viomycine*

La viomycine* décrite simultanément par FINLAY et par BARTZ, est utilisée à l'état de sulfate. Son spectre anti-bactérien est très limité et n'atteint que les germes acido-résistants. Elle est moins active que la streptomycine mais reste utilisable contre les bacilles streptomycino résistants qui ne donnent pas avec elles de résistance croisée. Peut-être est-ce pour cela qu'elle a été très utilisée en 1966 (1.020 g) et en 1967 (850 g). Utilisée en injections intra-musculaire elle peut entraîner des troubles rénaux et des atteintes vestibulaires et auditives de la VIIIe paire de nerfs crâniens. Une surveillance étroite des patients en cours de traitement est donc indispensable.

g) La kanamycine*

La kanamycine est un antibiotique isolé par UMEZAWA et ses collaborateurs à TOKIO en 1957 d'une souche de Streptomyces Kanamycetus. On l'utilise sous forme de sulfate, poudre blanche cristalline. Administrée, par voie intra-musculaire ou sous cutanée, elle est rapidement absorbée d'une façon très comparable à la streptomycine. Après injection elle se maintient à un taux efficace dans le sang pendant huit heures. Elle est éliminée par les urines. Per os, elle ne traverse la barrière intestinale que dans une proportion insignifiante. Son spectre est large, son important pouvoir bactéricide lui confère un vaste champ d'applications cliniques. Les souches de bacilles tuberculeux résistant au P.A.S., à la streptomycine, et à l'isoniazide lui sont sensibles. En matière de tuberculose, il est encore prématuré de porter un jugement. Les études américaines lui confirment l'efficacité clinique de ce nouvel antibiotique mais insistent sur

la toxicité pour la huitième paire de nerfs craniens.

Sa consommation au Centre Hospitalier de MONTLUCON en flacon de un gramme est importante (tableau 51) l'année de son introduction (692 g en 1960) puis dès l'année suivante elle diminue à 275 g et sera inférieure à ce chiffre durant les trois dernières années.

2 - Les antibiotiques

Comme beaucoup de grandes découvertes, celle des antibiotiques s'est faite par des approximations successives et insoupçonnées.

L'ère de l'antibiothérapie a pris son avènement au cours de la dernière guerre avec l'utilisation de la pénicilline. A ce jour, plus d'une centaine de substances ont été décrites.

Sont utilisés à l'Hôpital de MONTLUCON :

- a) Les pénicillines.
- b) Le chloramphénicol.
- c) Les tétracyclines.
- d) La colistine.
- e) Les antibiotiques du type érythromycine.
- f) La néomycine
- g) La staphylomycine.
- h) Les antibiotiques récents.
- i) La mycostatine.

a) Les pénicillines

1929 Alexandre FLEMING observe fortuitement l'action d'une moisissure le *Penecillium Notatum* sur les cultures de staphylocoques en boîtes de Pétri.

1939 FLOREY CHAIN et HEATLEY (OXFORD) isolent suffisamment de pénicilline pour vérifier sur l'homme la magnifique action anti-bactérienne de cette substance.

1945, au mois de juin, les premiers échantillons de pénicilline font leur apparition à l'Hôtel Dieu de CLERMONT-FERRAND (8).

Voilà quelques dates illustrant la naissance de l'antibiothérapie avec la pénicilline l'un de ses premiers représentants.

1. La pénicilline G

La pénicilline G ou benzylpénicilline est la plus stable in vitro et in vivo, la plus active, la plus polyvalente, des cinq pénicillines isolées.

Elle est utilisée en flacons contenant 200.000, 500.000 ; un million et cinq millions d'unités OXFORD. Sa consommation totale est irrégulière. Il faut préciser que pendant les premières années elle était principalement employée aux dosages de 500.000 et un million d'unités alors qu'en 1967 il a été employé 100 flacons à 200.000 et 500.000 unités et 900 à un million et 670 à cinq millions d'unités. C'est ainsi que si nous exprimons sa consommation en "doses injectables" sans faire intervenir le dosage nous constaterions que chaque année il est employé entre 2.000 et 2.500 flacons de pénicilline G. Il est intéressant de remarquer que l'antibiothérapie de par sa généralisation en thérapeutique nécessite l'emploi de nos jours de doses massives pour être efficace.

2. Les pénicillines retards

Per os, l'utilisation de la pénicilline se heurte à des obstacles sérieux. Son élimination rénale est très rapide, ce qui oblige à pratiquer des injections toutes les trois ou quatre heures pour maintenir un taux de pénicillinémie efficace.

Pour éviter ces injections répétées deux mé-

Tableau 52

Années	1955	1956	1957	1958
Pénicilline G (million d'u.)	1450	1190	720	545
Flocilline (amp.)	-	100	108	80
Bipénicilline (million d'u.)	2150	2750	1150	1800

Années	1959	1960	1961	1962
Pénicilline G (million d'u.)	3635	1235	2240	2685
Flocilline (amp.)	30	40	-	-
Bipénicilline (million d'u.)	4200	6900	11750	4050

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Pénicilline G (million d'u.)	6025	675	5320	2135	4320
Flocilline (amp.)	-	-	-	-	-
Bipénicilline (million d'u.)	7425	5180	2650	2900	3450

thodes ont été proposées :

RALENTISSEMENT DE LA RESORPTION DE LA PENICILLINE INJECTEE

La procaine, en combinaison avec la pénicilline a suscité de nombreux travaux (SULLIVAN). Ce procédé est encore actuellement employé pour la fabrication de la plupart des pénicillines retard.

- La floccilline* MERIEUX est constituée par la procaïne pénicilline micronisée dans un gel de monostéarate d'alumine. Injectée par voie intra-musculaire elle nécessite en pratique une injection par 48 heures. Elle est présentée en flacons à 1.500.000 u. Cette présentation de la pénicilline ne fut que peu employée (cf. tableau 52) et totalement délaissée depuis 1961.

- La bipénicilline est constituée par un mélange de pénicilline G-scurocaïnée. L'effet retard peut atteindre 48 heures. Elle est présentée en flacons de poudre sèche à dissoudre avec de l'eau bidistillée stérile. Elle est employée en flacons dosés à 500.000 et à un million d'unités. De 1955 à 1960 le dosage à 500.000 u. était le plus utilisé au Centre Hospitalier alors qu'à partir de 1964 il est presque abandonné.

- La biclinocilline* est composée d'un mélange de bënëthamine pénicilline et de sodium pénicilline. Elle assure une pénicillémie utile pendant plusieurs jours. L'absence de procaïne dans sa formule et sa parfaite tolérance locale autorisent son emploi chez l'enfant. Elle est utilisée très régulièrement depuis 1964 (chaque année 180 ampoules à 1.000.000 d'unités réparties comme suit :

600.000 unités de bënëthamine pénicilline

400.000 unités de sodium pénicilline.

PRODUIT A ELIMINATION RENALE DIMINUEE

En 1950 GENSEN et ses collaborateurs ont proposé l'iodhydrate de l'ester diéthylamino-éthylrique de la benzylpénicilline. Cet ester a la propriété remarquable de se concentrer dans le poumon 5 à 10 fois plus vite que dans le sérum. Il ne semble pas que ce médicament si intéressant au point de vue pharmacodynamique ait manifesté une très grande supériorité sur la pénicilline habituelle. En effet

nous notons l'emploi de 625 millions d'unités en 1955. Ce médicament est à nouveau retrouvé en 1958 avec seulement 25 millions d'unités employées et il n'est plus utilisé par la suite.

3. Les formes associées.

- La dihydrostreptomycine bipénicilline (tableau 53).

Les dosages couramment employés sont :
500.000 u. et 0,50g de streptomycine.

Un million u. et 1 g de streptomycine.

Le premier de ces dosages fut très employé jusqu'en 1959, puis ce fut la prépondérance de la dose double de celui-ci. Depuis 1964 cette association d'antibiotiques est moins utilisée.

- L'extencilline bipénicilline. C'est l'association de pénicilline G libre et de benzylpénicillinate de procaïne et de benzathine pénicilline. Cette pénicilline retard associe trois constituants et unit l'avantage d'une concentration initiale élevée à celui d'une durée d'action très prolongée. Elle est peu employée au Centre Hospitalier de MONTLUÇON ainsi que nous le montre son tableau de consommation (53).

Tableau 53

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Million d'u.de Bipénicilline	450	745	2390	5285	6750
Extenc.bipéni. (amp.)	-	-	-	-	59

Tableau 53 (suite)

Années	1960	1961	1962	1963	1964
million d'u.de Bipénicilline	11720	9715	4510	8950	5550
Extenc.bipéni. (amp.)	50	50	-	-	200

Années	1965	1966	1967
million d'u.de Bipénicilline	5500	3550	2800
Extenc.bipéni. (amp.)	50	100	200

4. La pénicilline V ou phénoxy méthylpénicilline, a été identifiée en 1948 par BERHENS; mais son intérêt n'a été mis en évidence qu'en 1953. Elle n'est pas détruite en milieu acide, son administration par voie buccale est donc efficace. Sa toxicité et les réactions d'intolérance à son égard sont minimales et comparables à celles de la pénicilline G. Elle est peu employée dans nos services, nous notons seulement :

900 comprimés à un million d'unités en	1957
200 " "	1958
300 " "	1959
420 " "	1966
500 " "	1967

5. Les pénicillines de synthèse

A la base des réalisations des pénicillines de synthèse est l'isolement en 1959 par BACHELOR DAYLE NAYLER et ROBINSON de l'acide 6 amino pénicillanique. Rapidement les chercheurs de Beecham Research Laboratories sous la direction de BATCHELOR préparent une centaine de dérivés

pénicillins, plusieurs d'entre eux figurent dans notre étude.

GROUPE 1

Spectre similaire à celui de la pénicilline G. Ce groupe est illustré par la consommation au Centre Hospitalier, de rixapen* ou clométocilline (dichloro α méthoxybenzyl pénicilline). Il figure par la seule prescription de 200 comprimés à 250 mg en 1964.

GROUPE 2

Antibiotiques qui échappent à l'action de la pénicillinase.

- La méthicilline. (flabelline*) ou déméthoxyphényl pénicilline. Elle se présente en flacons renfermant un gramme de poudre sèche. Elle est employée par voie intra-veineuse ou par voie intra-musculaire. Elle est utilisée depuis 1961 avec un maximum de consommation en 1964 1965 (cf. tableau 54).

- L'oxacilline. (bristopen*) est la méthylphényl isoxasolyl pénicilline. Cet antibiotique peut-être administré par voie orale (comprimés à 0,25 g) forme dominante dans sa consommation à l'Hôpital, ou, par voie parentérale (intra-musculaire, perfusion.) en flacons à 0,50 et 1 g de poudre sèche à dissoudre avec de l'eau distillée.

- Le staphybiotic* ou cloxacilline s'administre par voie orale en comprimés à 0,25 g. Il en fut employé une centaine de comprimés en 1967.

GROUPE 3

Antibiotiques inactivés par la pénicillinase, actifs sur les bacilles gram-. Ce groupe est représenté par l'ampicilline (totapen*, pénicline*) c'est l' α aminobenzyl pénicilline. Elle est de toutes les pénicillines la

plus vulnérable à la pénicillinase staphylococcique, mais elle est cependant la plus efficace sur les germes gram négatif.

Elle se présente en comprimés à 250 mg et en flacons de poudre sèche à 0,50 et 1 g. Cet antibiotique est utilisé depuis 1965 principalement en comprimés.

Tableau 54

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Méthicilline (en g)	-	-	-	-	-
Oxacilline (en g)	-	-	-	-	-
Ampicilline (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Méthicilline (en g)	-	1020	640	1275	1680
Oxacilline (en g)	-	-	-	-	1338
Ampicilline (en g)	-	-	-	-	-

Années	1965	1966	1967
Méthicilline (en g)	1620	1408	648
Oxacilline (en g)	1500	1280	800
Ampicilline (en g)	225	600	825

La consommation de pénicilline G en ses diverses présentations tend à diminuer, cette diminution est contrebalancée par l'introduction et l'emploi croissant de pénicilline de synthèse dont certaines peuvent être administrées par voie orale compte tenu de leurs affinités microbiennes. Toutefois ces dérivés pénicillinés sont moins maniables que la pénicilline G ce qui laisse à cette dernière l'avantage d'être toujours l'un des antibiotiques le plus actif, le moins toxique et le moins susceptible de déterminer une antibiorésistance.

b) Le chloramphénicol

Le chloramphénicol a été isolé de Streptomyces Venezuelae en 1948 par BURKHOLDER et par GOTTLIEB, il est aujourd'hui préparé par synthèse. Le chloramphénicol est plus bactériostatique que bactériolytique. Il a un large spectre d'action. Administré le plus souvent par voie orale, il est assez vite résorbé. Son passage est rapide au niveau de la plèvre, du placenta. On le retrouve dans la bile vésiculaire et dans le liquide céphalo-rachidien où il atteint 1/4 à 1/2 du taux sanguin ; propriété précieuse en cas de méningites bacillaires. Des contrôles sanguins répétés au cours des traitements par cet antibiotique doivent être pratiqués afin de prévenir les accidents de type anémie aplasique. Les formes d'administration de cet antibiotique rencontrées dans notre mémoire sont :

- dragées à 0,25 g
- suppositoires à 0,25 g
- ampoules injectables : 0,50 g de chloramphénicol en suspension dans un excipient huileux pour injection intra-musculaire.
- ampoules à 0,25 g de chloramphénicol en suspension aqueuse pour traiter, in situ, des ca-

vités et des collections suppurés en urologie, chirurgie générale, pulmonaire, O.R.L.
- collyre : solution aqueuse à 4°/oo.

La consommation de chloramphénicol a progressivement diminué de 1955 à nos jours.

Tableau 55

1 : chloramphénicol (en gramme)
2 : hémisuccinate de chloramphénicol (en gramme)

Années	1955	1956	1957	1958	1959	1960
- 1 -	3900	2475	2654	2936	3430	3344
- 2 -	-	-	-	-	-	-

Années	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967
- 1 -	1008	1775	760	630	530	585	570
- 2 -	-	-	50	150	175	225	325

La forme suppositoire a été totalement délaissée depuis 1963, la prescription de dragées est 10 fois plus faible en 1967 qu'en 1965. L'emploi des trois autres présentations est resté stable.

Notons dès 1963 la consommation croissante d'hémisuccinate de chloramphénicol (solnicol^x) qui peut être administré en injection intra-veineuse intra-rachidienne, et en perfusion veineuse procurant ainsi une chloramphénicolémie utile en deux heures. Ce médicament se présente en flacons de 1 gramme d'hémisuccinate à dissoudre dans 10 ml d'eau distillée.

Signalons le thiophénicol^x ou thiamphénicol. C'est un antibiotique de synthèse de constitution chimique analogue à celle du chloramphénicol mais dont le chlore est remplacé par le sou-

fre. Il couvre à peu près le même éventail que le chloramphénicol. Il n'est pas employé régulièrement au Centre Hospitalier.

c) Les tétracyclines

1. La chlortétracycline

Elle est extraite en 1948 par DUGGAR d'une culture de Streptomyces Aureofaciens. Donnée par voie buccale, elle est très facilement absorbée l'élimination urinaire est rapide, le maximum d'élimination a lieu après la quatrième heure. Après sa résorption rapide par le tractus intestinal, elle atteint aisément les différents organes, mais passe plus difficilement dans le liquide céphalo-rachidien. Elle donne aux urines une coloration verdâtre. La chlortétracycline ou auréomycine entraîne souvent des troubles digestifs (stomatite, gastrite, anite, rectite). L'emploi d'ampoules dosées à 100 mg n'est pas retrouvé au delà de 1958 dans notre travail. Sa consommation est irrégulière et souvent nulle.

2. L'oxytétracycline

Elle fut découverte en 1950 par FINLAY à partir de produits libérés par un Actinomycète: le Streptomyces Rimosus. Son absorption est rapide, on la retrouve dans le sang une heure après son administration. Son élimination est lente. Elle traverse mal la barrière hémato-encéphalique. Les manifestations digestives et intolérances de la terramycine sont analogues à celles provoquées par l'auréomycine*.

Sa consommation, dans notre Hôpital, est illustrée par l'utilisation de diverses formes médicamenteuses :

- Comprimés dragéifiés à 250 mg
- Ampoules contenant 100 mg de terramycine* à dissoudre dans de l'eau bidistillée pour

être injectée en intra-musculaire.

- Flacons à 250 mg de chlorhydrate de terramycine* à dissoudre dans du sérum physiologique pour la voie intra-veineuse.

- Ampoules contenant une solution prête à l'emploi de terramycine* solu-retard pour la voie intra-musculaire stricte, maintenant pendant 24 h ; la concentration à des taux thérapeutiques.

La terramycine* fut tout d'abord prescrite en dragées, puis son administration par voie parentérale augmente (1961) et la consommation de dragées diminue. L'emploi de solu-retard n'est notable qu'en 1967 (570 ampoules à 250mg).

L'étude chimique de la chlortétracycline et de l'oxytétracycline, en 1952, montra qu'elles possèdent un noyau commun. La synthèse de ce noyau permit de fabriquer un nouvel antibiotique : la tétracycline*.

La consommation générale de ces deux cyclines est résumée dans le tableau 56.

Tableau 56

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Auréomycine* (en g)	80	125	150	225	175
Oxytétracycline (en g)	23	3	352	450	487

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Auréomycine* (en g)	50	-	-	20	-
Oxytétracycline (en g)	277	192	1057	1558	786

Tableau 56 (suite)

Années	1965	1966	1967
Auréomycine [®] (en g)	-	25	175
Oxytétracycline (en g)	731	1215	1392

3. La tétracycline[®]

Le chlorhydrate de tétracycline est spécialisé sous le nom de sanclomycine[®]. Présenté en dragées à 250 mg il fut peu employé et abandonné en 1961 au Centre Hospitalier de MONTLUCON. Mais en 1959 apparaît dans notre travail l'hexacycline[®], c'est une association de tétracycline[®] et d'hexamétaphosphate de sodium. Ce dernier ne modifie pas le large spectre anti-bactérien, ni les caractéristiques de la tétracycline[®], il permet toutefois d'obtenir des taux sanguins plus élevés dans des délais plus courts. Depuis 1961 son emploi est régulier (Tableau 57).

Nous retrouverons la tétracycline base (tétracycline[®]) en association avec un autre antibiotique : l'oléandomycine[®].

Tableau 57

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Sanclomycine [®] (en g)	40	62	5	-	-
Hexacycline [®] (en g)	-	-	-	-	75

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Sanclomycine [®] (en g)	175	175	-	-	-
Hexacycline [®] (en g)	150	1575	1100	2100	575

Tableau 57 (suite)

Années	1965	1966	1967
Sanclomycine* (en g)	-	-	-
Hexacycline* (en g)	1125	850	1125

4. Les dérivés de synthèse de la tétracycline

Les chimistes cherchent en créant des dérivés de synthèse de cet antibiotique au spectre déjà très large à obtenir des avantages nouveaux (meilleure solubilité, toxicité réduite, accroissement du pouvoir antibiotique ...)

Nos statistiques nous permettent de citer :

- La pénétracyne* (mépicycline) est une tétracycline soluble secondairement salifiée par l'acide phénométhyl pénicillinique. Sa solubilité est indépendante du pH, donc elle ne précipite ni dans les muscles ni dans le sang. D'après sa formule 500 mg de pénétracyne correspondent à 250 mg de tétracycline base et à environ 300.000 unités de pénicilline. La fraction tétracycline de la molécule paraît être un inhibiteur de la pénicillinase. Elle diffuse rapidement depuis le foyer d'injection. La tolérance de ce nouvel antibiotique est excellente, son élimination digestive est très faible réduisant ainsi au minimum les perturbations de la flore intestinale. Cet antibiotique est irrégulièrement employé, depuis 1961, en soluté injectable à 500 mg de pénétracyne*.

- La mexocine* est une déméthylchlortétracycline produite par une souche mutante de *Streptomyces Aureofaciens*. Son absorption intestinale semble meilleure que celle des tétracyclines, son élimination rénale est plus lente

Tableau 58

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Pénétracyne [¶] (en g)	-	-	-	-	-
Mexocine [¶] (en g)	-	-	-	-	-
Transcycline [¶] (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Pénétracyne [¶] (en g)	-	125	170	20	
Mexocine [¶] (en g)	-	-	270	405	150
Transcycline [¶] (en g)	-	-	85	115	44

Années	1965	1966	1967
Pénétracyne [¶] (en g)	30	40	120
Mexocine [¶] (en g)	150	120	105
Transcycline [¶] (en g)	256	82	228

ce qui permettrait une posologie quotidienne réduite et assurerait, par conséquent, une meilleure tolérance. Elle est utilisée au Centre Hospitalier en comprimés à 150 mg ; sa consommation qui a progressé de la première année à la deuxième année de son utilisation diminue depuis lors.

- La transcycline[¶] ou pyrolidiméthyltétracycline (rolitétracycline) est une tétracycli-

ne amino méthylée soluble. Elle est présentée en flacons à 275 mg de rolitétracycline correspondant à 250 mg de chlorhydrate de tétracycline à dissoudre avec 10 ml d'eau bidistillée, préparation destinée à être injectée par voie intra-veineuse. Il existe aussi une préparation destinée à la voie intra-musculaire, cette forme est fort peu employée à l'Hôpital.

- La chymocycline* est l'association de chlorhydrate de tétracycline (0,250 g) aux enzymes protéolytiques du pancréas (50.000 U.A) Présentée en comprimés dragéifiés à double noyau elle constitue une thérapeutique antibiotique et anti-inflammatoire. Il en fut employé 1.800 dragées en 1966 et 7.000 en 1967 dans nos services.

d) La colistine

La colistine (colimycine*) a été isolée au Japon en 1950 par Yasno KOYAMA des filtrats de cultures du Bacillus Colistinus. C'est un antibiotique polypeptidique, peu toxique et de posologie assez souple. Il est doué d'une activité antimicrobienne importante in vivo comme in vitro en particulier contre les microorganismes gram négatif. Administrée par la bouche elle est très faiblement absorbée et presque entièrement éliminée par l'intestin. En injection sous cutanée, en intra-musculaire les taux sanguins se maintiennent 6 à 7 h ; l'élimination est totale au bout de 9 à 12 h. L'administration par voie veineuse est, sauf cas exceptionnel, déconseillée.

En pratique la colymicine* est présentée sous forme de :

- Sulfate de colistine comprimés à 500.000 unités
1.500.000 unités

- Méthane sulfonate de colistine :
 flacons à 500.000 unités
 à 1.000.000 unités
- Méthane sulfonate de colistine
 (1.000.000 u.) associé à la pénicilline G
 sodique (1.000.000 u)

L'unité est la concentration minimale qui inhibe la croissance d'*Escherichia Coli* (souche NIHJ) dans 1 ml de bouillon à pH 7,2.

Le tableau 59 nous présente simultanément la consommation de colistine seule et associée.

Tableau 59

1 : Million de colistine

2 : Flacon représentant un million d'unités de colistine et un million d'unités de pénicilline G

Années	1955	1956	1957	1958	1959
- 1 -	-	-	-	-	410
- 2 -	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
- 1 -	130	560	1135	2350	2200
- 2 -	-	-	20	460	2770

Années	1965	1966	1967
- 1 -	1500	1250	1050
- 2 -	4800	3950	4200

La forme comprimé ne fut jamais très usitée, et dans les formes injectables l'association pénicilline-colimycine* est beaucoup plus utilisée que la colistine seule.

e) Les antibiotiques du type érythromycine

1 - L'ilotycine (érythromycine^{*}) a été isolée en 1952 de Streptomyces Erythreus par WAKSMAN et étudié par Mac GUIVRE à partir d'un champignon poussant dans le sol des Philippines. Elle se présente sous forme d'une substance basique formant facilement des sels avec des acides. Sa constitution chimique la rattache au groupe des macrolides. C'est un antibiotique à large spectre, elle est particulièrement efficace sur les germes en voie de multiplication. L'érythromycine^{*} est rapidement absorbée et éliminée. Son administration se fait par voie orale en dragées dosées à 100 et 200 mg. On utilisa, au Centre Hospitalier de MONTLUÇON, 3 g en 1955 et 12 g les années 1956, 1957, 1958 de cet antibiotique. Il ne fut plus utilisé ensuite.

2 - La propiocine^{*}. Le propionyl lauryl sulfate d'érythromycine (propiocine^{*}) a des propriétés identiques à celles de l'érythromycine base. Il présente en particulier le même spectre antibactérien in vitro et à concentration égale la même activité antibiotique qu'elle. Cet antibiotique est utilisé en comprimés à 250 mg. Sa consommation est irrégulière 25 g en 1960 ; 50 g en 1961-1962 puis en 1966 : 125 g et 170 g en 1967.

3 - La rovamycine^{*}. La spiramycine (rovamycine^{*}) fut extraite en 1954 d'une souche de Streptomyces Ambofaciens, isolée d'un échantillon de terre de la région parisienne par les laboratoires Rhône-Poulenc. Elle est peu sensible au suc gastrique ce qui permet de l'administrer par la bouche, son passage dans la circulation sanguine est rapide. Son spectre d'activité antimicrobienne est voisin de celui de l'érythromycine^{*} et de la carbomycine mais possède peut-être une activité supérieure contre les rickettsies. Elle se pré-

sente en comprimés dosés à 0,25 g. Ses débuts en thérapeutique sont marqués par une forte consommation. A nouveau prescrite en 1966 et 1967 son utilisation n'est pas aussi importante qu'auparavant, ainsi qu'il nous est permis de le constater en consultant le tableau 60.

Tableau 60

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Spiramycine (en g)	-	332	645	1000	745

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Spiramycine (en g)	125	125	125	-	-

Années	1965	1966	1967
Spiramycine (en g)	-	200	375

4 - La magnamycine*

Nous signalons cet antibiotique obtenu en 1952 du *Streptomyces Halstedii*. La magnamycine* (carbomycine) fut très employée (2 g en 1956 et 1957, 6 g en 1959) au Centre Hospitalier.

5 - L'oléandomycine*. Cet antibiotique est produit par une souche de *Streptomyces Antibioticus*. Il agit électivement sur les cocci gram +. Il est présenté en :

- Comprimés dragéifiés à 0,25 g de triester acétique de l'oléandomycine (T.A.O.)
- En association à la tétracycline (sigmamy-cine*) en comprimés dragéifiés à 0,25 g du mélange suivant : 67 p.cent de tétracycline et 33 p.cent d'oléandomycine.

Cet antibiotique à large éventail antibactérien est presque abandonné en 1966-1967 après avoir connu une consommation importante à ses débuts (tableau 61). La sigmamycine* se concentre assez rapidement dans le sang, s'y maintient à des taux relativement stables, s'élimine par les urines et par la bile à concentrations importantes.

Tableau 61

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Oléandomycine* (en g)	-	-	-	-	-
Sigmamycine* (en g)	-	-	-	-	550

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Oléandomycine* (en g)	-	-	400	250	525
Sigmamycine* (en g)	1025	600	700	400	100

Années	1965	1966	1967
Oléandomycine* (en g)	350	100	-
Sigmamycine* (en g)	275	50	60

6 - La novobiocine*. Cet antibiotique est produit par le Streptomyces Spheroïdes. L'intérêt de la novobiocine* est son électivité. Ce n'est pas un antibiotique à large spectre. Il agit essentiellement sur les cocci gram.- (staphylocoques, proteus). Le passage dans l'organisme est rapide.

La consommation de cet antibiotique figure dans le tableau 62.

Tableau 62

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Novobiocine* (en g)	-	-	-	-	210

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Novobiocine* (en g)	-	750	550	300	250

Années	1965	1966	1967
Novobiocine* (en g)	50	-	-

Comme la plupart des antibiotiques de ce groupe, son administration est nulle ces deux dernières années.

f) La néomycine

Cet antibiotique a été découvert en 1949 par WAKSMAN et LECHEVALIER à partir du Streptomyces Fradiae. Elle a une réaction basique, elle est très soluble dans l'eau et très active en milieu alcalin. Après administration orale, la néomycine ne franchit presque pas la barrière intestinale. Elle est éliminée en quasi totalité par les fèces, l'excrétion urinaire n'est que de 3 p.cent. In vitro, cet antibiotique manifeste des propriétés bactéricides puissantes. Son spectre anti-bactérien est large puisqu'elle agit contre un nombre considérable de germes gram + et -. Sa consommation (tableau 63) est irrégulière, et, toujours assez faible malgré une légère augmentation depuis 1965 dans notre Hôpital.

Tableau 63

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Néomycine* (en g)	-	110	115	-	155

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Néomycine* (en g)	-	125	175	-	175

Années	1965	1966	1967
Néomycine* (en g)	425	350	250

Ce corps qui a paru très intéressant au point de vue expérimental, a quelque peu déçu, n'étant pas dépourvu de toxicité. On a cité des cas de surdité et surtout le médicament a des effets néphrotoxiques.

g) La staphylomycine

La staphylomycine est un antibiotique produit par un Streptomyces apparenté à Streptomyces Virginiae. Sa structure chimique n'est pas encore définie, mais l'étude chromatographique a permis d'identifier trois éléments, dont deux, M1 et M2 sont actifs vis-à-vis du staphylocoque doré et le troisième vis-à-vis du bacillus subtilis. Le développement in vitro d'une résistance à la staphylomycine ne se fait que difficilement, l'apparition de cette résistance à la staphylomycine est progressive. In vivo, elle ne présente pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques et son intérêt apparaît tout particulièrement dans le traitement des staphylococcies résistantes à ces antibiotiques. Il ne semble pas, jusqu'à maintenant, y

avoir de staphylo-résistance spontanée à la staphylomycine.

Tableau 64

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Staphylomycine (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Staphylomycine (en g)	-	-	-	-	325

Années	1965	1966	1967
Staphylomycine (en g)	875	850	1000

Sa consommation (tableau 64) est régulière ces trois dernières années.

Elle s'administre per os, son métabolisme après résorption par le tube digestif n'est pas connu, et son dosage dans les tissus est imprécis. Elle s'élimine par les urines et la bile. Cet antibiotique est bien toléré, il ne provoque pas de perturbation de la flore intestinale.

Ses composants sont étroitement liés à ceux de la pyostacyne^x (pristinamycine) dont 1.900 comprimés à 250 mg ont été utilisés en 1967.

h) Les antibiotiques récents

1966 : La lincocine^x

Cet antibiotique est extrait du Streptomyces Lincolnensis. Il agit remarquablement sur les germes gram + (spécialement les staphylocoques). Il ne provoque aucune réaction allergique même chez les sujets présentant

des réactions d'hypersensibilité à la pénicilline. Il est présenté en gélules à 500 mg et en ampoules injectables à 600 mg ; c'est cette dernière forme qui est employée à l'Hôpital. Ce nouvel antibiotique apparaît fort intéressant car sa consommation, dans nos services, est passée de 150 ampoules en 1966 à 3.300 ampoules en 1967.

1967 : Les céphalosporines

Cette nouvelle famille d'antibiotiques nous offre deux spécialités employées en 1967 :

- La céporine* : céphaloridine
- Le keflin* : céfalotine.

BROTZU isola en 1945 en Sardaigne une moisissure de Céphalosporium Acremonium. A partir de cette moisissure on aboutit aux antibiotiques semi-synthétiques cités. Comme les pénicillines elles sont pourvues d'un anneau bêta-lactame, mais elle échappe à l'action de l'amidase et de la pénicillinase. Elles sont très peu toxiques et ne présentent pas d'allergie croisée avec les pénicillines. Les micro-organismes (gram + ou -) qui leur sont sensibles sont très nombreux. Si il n'a été employé qu'une vingtaine de grammes de keflin*, la céporine* se voit attribuer une consommation plus importante : 190 flacons de 500 mg.

: La gentalline*

La gentalline* a pour principe actif la gentamycine, nouvel antibiotique à large spectre d'action, qui a été isolé de deux nouvelles espèces du genre Micronospora. Il a été employé 25 ampoules de cet antibiotique (40 mg de gentamycine base sous forme de sulfate).

i) La mycostatine^{*}

La mycostatine^{*} ou nystatine est le premier antibiotique atoxique d'origine biologique. Elle exerce des effets antikiotiques sur les micro-organismes appartenant à la classe des champignons, par contre elle est inactive, in vitro, vis-à-vis des bactéries communes et des actinomycètes. Cet antibiotique est peu absorbé par l'intestin, mais l'absorption n'est pas nulle. La tolérance par l'organisme est large. Cet antibiotique est principalement utilisé en dragées à 500.000 u. Sa consommation est importante, dans notre hôpital, depuis 1965:

1965	: 3.900 dragées
1966	: 2.800 dragées
1967	: 4.700 dragées

Les effets anti-fungiques de la mycostatine^{*} sont polyvalents expérimentalement, la plupart des champignons pathogènes, générateurs de mycoses, sont sensibles à son action en particulier Candida Albicans et les germes voisins (responsables des moniliases) qui sont les plus répandus.

La conclusion à cette revue des antibiotiques employés au Centre Hospitalier de MONT-LUCON de 1955 à 1967 est empruntée à l'étude "des dix premières années des antibiotiques au Centre Hospitalier Régional de CLERMONT-FERRAND" (8).

En effet quelques douze ans plus tard nous constatons qu'un "antibiotique naît, grandit et meurt". Lorsque l'antibiotique paraît, sa consommation va rapidement croissant, destiné comme il l'est à prendre la relève de ses prédécesseurs venus buter contre le mur difficilement franchissable de l'antibiorésistance.

C'est ainsi que le centre de gravité du problème antibiotique-antibiorésistance est sans cesse déplacé par l'apparition de nouveaux antibiotiques s'opposant à l'apparition des souches antibiorésistantes.

3 - Autres agents anti-bactériens

Pour compléter ce paragraphe traitant "les agents anti-bactériens" utilisés au Centre Hospitalier nous avons relevé la consommation de :

a) Le sultirène^{*} (sulfaméthoxypyridazine)

Ce médicament est un sulfamide polyvalent actif à faibles doses, bien toléré par l'organisme, procurant une sulfadémie rapidement élevée et largement étalée dans le temps ainsi qu'une sulfamidurie durable. Il est surtout employé en sa présentation comprimés à 250 mg. De 1959 à 1965 sa consommation fut régulière (400 g environ) puis elle diminua à 120 g en 1966 et 80 g en 1967.

b) La furadoïne^{*} (furadantin)

C'est un nouvel antiseptique urinaire dérivé des nitrofuranes, efficace contre la plupart des germes des infections urinaires (proteus, aerobacter, pyocianique). Il se présente en comprimés à 50 mg. Introduit dans notre relevé en 1964 par une consommation de 100 g, cette dernière augmente chaque année (265 g en 1967).

CHAPITRE VII

-:-

LES MEDICAMENTS DIURETIQUES

-:-

Les diurétiques, médicaments augmentant l'élimination urinaire de l'eau et des substances dissoutes (électrolytes) dans l'urine, répondent au désir de restaurer un volume d'excrétion normale dans les cas d'oligurie ou d'anurie et plus souvent de traiter la rétension hydrique ou sodée que traduisent l'oedème et l'hydropysie.

Aucun organe ou glande n'est étranger à la fonction physiologique complexe de la diurèse. Il s'ensuit qu'un nombre important de médicaments peuvent la modifier.

Ce chapitre sera consacré aux diurétiques proprement dits à savoir :

- 1 - Les diurétiques osmotiques : l'eau
- 2 - Les diurétiques xanthiques (seulement cités)
- 3 - Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- 4 - Les diurétiques récents : aldactone*
lasilix*

1 - Les diurétiques osmotiques

L'eau paraît être évidemment le plus banal et le plus actif des diurétiques physiologiques. Après absorption d'eau, il y a unehydrémie incontestable mais trop faible pour justifier la diurèse. Cette hydrémie est, à la suite

des travaux de STARLING et surtout de VERNEY et de HARRIS, suffisante pour diminuer la sécrétion de l'hormone post-hypophysaire. L'appauvrissement des humeurs en cette hormone antidiurétique diminue la réabsorption tubulaire de l'eau et favorise ainsi la diurèse.

Les eaux minérales employées sont les eaux de Vittel, d'Evian, de Volvic. Nous les citons d'après le taux décroissant de leur consommation.

- L'eau d'Evian source Cachat est une eau oligominérale bicarbonatée calcique et magnésienne de pH 7,1.

- L'eau de Vittel, griffon grande source est sulfatée, calcique et magnésienne.

- L'eau de Volvic, eau auvergnate, semble voir sa consommation s'accroître depuis deux ans. C'est une eau oligo métallique froide à minéralisation très faible (extrait sec 0,11 g par litre) à prédominance de silice.

2 - Les diurétiques xanthiques

Pour rester fidèle à notre plan, rappelons les dérivés xanthiques. Actuellement c'est essentiellement la théobromine ou 3-7 diméthylxanthine et la théophylline (1-3 diméthylxanthine) qui sont prescrites en thérapeutique diurétique.

La caféine (1-3-7 triméthylxanthine) est surtout employée en tant qu'analeptique cardiaque et respiratoire, bien que cette utilisation soit restreinte par ses propriétés excitantes vis-à-vis du système nerveux central.

La théophylline, extraite particulièrement des feuilles de thé, pouvant être fabriquée à

partir de l'acide urique, figure dans notre travail sur "l'évolution de la consommation de quelques médicaments au Centre Hospitalier de MONTLUCON", avec les médicaments de l'appareil respiratoire.

3 - Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les sulfamides diurétiques, classe récente de médicaments, sont dépourvus d'activité bactériostatique. En inhibant l'anhydrase carbonique, ils diminuent l'échange ionique des ions H^+ contre les ions Na^+ . L'élimination des ions Na^+ entraîne une élimination d'eau et avec l'augmentation de la diurèse, il y a alcalinisation de l'urine (action pharmacodynamique due à la conception de PITTS et ALEXANDER) (16).

La classe des sulfamides diurétiques sera illustrée pour nous par trois de ses représentants :

- a) Le diurilix*
- b) Le diamox*
- c) L'hygroton*.

Ces sulfamides, dépourvus d'action bactériostatique, ont eu pour point de départ, une observation de SCOOB à BALTIMORE en 1938. Cet auteur remarqua que les malades traités au sulfanilamide, 1162 F molécule type de la classe "sulfamide", avaient une diurèse accrue. De même ROBLIN, en 1940 à NEW-YORK, note une modification des équilibres électrolytiques avec acidose sanguine et alcalose urinaire.

a) L'acétazolamide

En 1950, ROBLIN et CLAP obtiennent un corps faiblement acide, légèrement soluble dans l'eau: le 2 acétylamine 1-thio,3-4 diazol 5 sulfonamide

ou acétazolamide (diamox^{*}). En thérapeutique, ce produit se présente en comprimés dosés à 0,25 g et en ampoules contenant 0,50 g de sel sodique d'acétazolamide. La forme comprimé, semble au cours de notre étude plus souvent prescrite que la forme injectable. Nous notons qu'après son introduction, en 1960-1961 avec 125 et 155 g sa consommation ne cesse de croître (1.325 g en 1965). L'acétazolamide, distribué par les Laboratoires Théraplix, est inscrit au tableau C.

b) Le chlorothiazide

Bien que la synthèse du chlorothiazide, chloro 6, sulfamyl 7, benzothiodiazide 1-2-4 dioxide 1-1 ne fut obtenu par NOVELLO et SPRAGUE qu'en 1957 ce produit figure dès 1960, dans nos statistiques (tableau 64). Ce diurétique se présente sous une seule forme médicamenteuse, comprimés dosés à 0,50 g. Il est inscrit au tableau C. Les réactions secondaires qu'il entraîne sont excessivement rares, peut-être est-ce à cela que nous devons de constater qu'après quatre ans où il fut employé sa consommation augmente sérieusement depuis 1964 (1.250 g) ; 1965 (1.750 g).

c) Le chlorthalidon

Plus récente est la prescription d'hygroton^{*} ou chlorthalidon ou 1-oxo-3-(3'-sulfamoyl-4'-chlorophényl)-3-hydroxy-iso-indoline. Ce sulfamide diurétique, inscrit au tableau C a l'intérêt d'avoir une action prolongée, puisqu'elle est étalée durant 60 à 72 heures. Il modifie peu la kaliémie.

Si la consommation de sulfamides diurétiques est importante, elle tend toutefois à diminuer en 1967. Cette baisse est expliquée par l'emploi d'aldactazine^{*} qui nous amène à entrevoir

Tableau 65

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Acétazolamide (en g)	-	-	-	-	-
Chlorothiazide (en g)	-	-	-	-	-
Chlorthalidon (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Acétazolamide (en g)	125	155	410	635	1135
Chlorothiazide (en g)	250	250	250	250	1250
Chlorthalidon (en g)	-	-	-	-	60

Années	1965	1966	1967
Acétazolamide (en g)	1325	737	690
Chlorothiazide (en g)	1750	1250	250
Chlorthalidon (en g)	120	30	60

une thérapeutique diurétique liée à l'inhibition de l'aldostérone.

4 - Les diurétiques récents

a) L'aldactone*

C'est en 1957 que MAJOOR et ses collaborateurs, puis en 1960 que CEJKA et ses collaborateurs ont montré que l'héparine et des

substances apparentées, avaient un effet natriurique accompagné d'une chute de l'aldostéronurie. Parmi les substances étudiées, une seule a été introduite en thérapeutique, la spironolactone (aldactone[®]). La posologie de ce médicament est de 400 à 600 mg par jour, par période de 5 à 10 jours et même 15 jours. La reprise du traitement dépend des réactions du malade. En dehors des cirrhoses, l'aldactone est, dans l'ensemble, bien tolérée, tous les auteurs s'accordent sur ce point. DEMANET et ses collaborateurs font remarquer que ce diurétique provoquant une élévation de la kaliémie peut être contre-indiqué dans certaines formes d'insuffisances rénales. Ce produit inscrit au tableau C, se présente en comprimés à 100 mg, employé dès 1963 à la dose de 200 g et 415 g en 1964, est remplacé en 1965, par l'emploi de l'aldactazine[®]. Cette spécialité est représentée par l'association d'un diurétique thiazique, la benzothiadiazine et de spironolactone micronisé. Cette micronisation ou réduction de volume des particules, renforce considérablement le pouvoir d'absorption puisque les comprimés d'aldactone[®] étaient dosés à 100 mg alors qu'ici ils contiennent seulement 25 mg de spironolactone micronisée.

Cette association est fort employée puisque chaque année, depuis son introduction à l'Hôpital, en 1965, son utilisation double.

Après l'important paragraphe traitant des sulfamides diurétiques bien représentés par diamox[®] et diurilix[®], et, la spironolactone se présente en 1966 dans notre mémoire un diurétique d'un type nouveau, le lasilix[®].

Tableau 66

Années	1955	1956	1957	1958
Spironolactone (en g)	-	-	-	-
Spironolactone micronisée en g	-	-	-	-
Benzothiadiazine (en g)	-	-	-	-

Années	1959	1960	1961	1962
Spironolactone (en g)	-	-	-	-
Spironolactone micronisée en g	-	-	-	-
Benzothiodiazine (en g)	-	-	-	-

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Spironolactone (en g)	20	41,5	12,5	-	-
Spironolactone micronisée en g	-	-	40	96,25	205
Benzothiodiazine (en g)	-	-	24	57,75	123

b) Le lasilix*

Le lasilix* ou furosomide, dérivé de l'acide anthranilique qui est ni thiazidique, ni mercuriel, ni inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il répartit son action diurétique à tous les stades du néphron. Ce mécanisme confère au lasilix*, une activité diurétique essentiellement natriurique avec effet calciurique négligeable. Il est inscrit au tableau C,

se présente en ampoules injectables à 0,02 g et en comprimés à 0,04 g. Voici la consommation de ce médicament :

1966 : 10 grammes ; 1967 : 132,5 grammes.

Assurément deux ans est un laps de temps bien court pour préjuger du devenir de ce corps, mais le fait de voir sa consommation en 1967 être 13 fois plus importante qu'en 1966 ne nous incite-t-il pas à le considérer comme un diurétique fort apprécié des thérapeutes tant pour son activité diurétique que pour son faible pouvoir à entraîner une fuite du potassium.

Si, avec les années 1960, s'est instauré en thérapeutique l'emploi de diurétiques majeurs (diamox*, diurilix*) la consommation d'un diurétique mineur (chophytol*) n'en est pas pour autant diminué.

C'est ce que nous montre le tableau 67.

Le chophytol* ou extrait purifié et tiré de suc épuré de feuilles fraîches d'artichauts (*cynara scolymus*) active la diurèse et accroît l'élimination uréïque par vasodilatation rénale d'origine centrale. Son utilisation est représentée par la forme ampoules injectables et soluté buvable.

Avec le chophytol* citons le lespénéphryl* ou teinture de lespedeza capitata. Ce médicament a vu depuis 3 ans sa consommation augmenter considérablement.

1965 : 2,4 litre de teinture

1966 : 7,52 l

1967 : 12,12 litres de teinture.

Les sulfamides diurétiques, après avoir été fort employés semblent un peu délaissés, alors que la spironolactone et plus nouvellement le lasilix* sont en plein essor.

Tableau 67

1 : litre de soluté buvable

2 : ampoule injectable

Années	1955	1956	1957	1958	1959
- 1 -	13,8	18	20,4	20,4	26,4
- 2 -	2300	6500	6000	6800	11100

Années	1960	1961	1962	1963
- 1 -	15,6	16,8	22,8	26,4
- 2 -	7100	6600	11800	15000

Années	1964	1965	1966	1967
- 1 -	28,8	28,8	32,4	30
- 2 -	14000	13000	17300	18000

Donc une fois encore nous concluons que les nouveaux nés mis au service des praticiens se font rapidement une place en thérapeutique par leur aptitude à augmenter la diurèse. Ils ne doivent pas faire oublier que cette amélioration du débit urinaire est souvent obtenue grâce au traitement spécifique de maladies chroniques ou aiguës s'accompagnant d'oligurie.

CHAPITRE VIII

-:-

LES MEDICAMENTS ANESTHESIQUES

-:-

La chirurgie de nos jours nous étonne par ses succès de plus en plus brillants (Cf. chirurgie cardiaque : expérience du Cap). De telles réussites se doivent de ne pas faire négliger cette classe de médicaments née il y a seulement quelques 150 ans.

Notre étude s'est efforcée de les rassembler ainsi qu'il suit :

- 1 - Les anesthésiques volatils
- 1 - Les anesthésiques généraux :
 - a) Les anesthésiques volatils
 - b) Les anesthésiques par voie intra-veineuse
 - c) Les adjuvants : viadril[®].
- 2 - Les anesthésiques locaux
 - a) La procaïne
 - b) La xylocaïne[®] ou lignocaïne.

1 - Les anesthésiques généraux

Parmi "ces imputés directs", la période étudiée nous est rendue fort intéressante par le fait qu'elle reflète la "mort" des anesthésiques volatils et l'avènement des barbituriques soufrés.

a) Les anesthésiques volatils

Leur utilisation est traduite par le tableau 68.

Jusque vers 1910 l'éther et le chloroforme furent les seuls anesthésiques utilisés, puis avec la première guerre mondiale, l'on revînt à l'emploi du protoxyde d'azote. Ce dernier encore utilisé, est à la disposition de l'anesthésiste au lieu même de l'intervention.

L'éther dont les propriétés narcotiques furent découvertes en 1842, permet une parfaite oxygénation du malade et détermine une résolution musculaire satisfaisante. Le masque d'Ombredanne permet d'apprécier la concentration en anesthésique de l'air inspiré. Une anesthésie complète est réalisée avec environ 120 ml d'éther. Dans notre Hôpital la dernière utilisation de l'éther remonte à 1961.

Le chlorure d'éthyle et l'éther divinylque semblent également abandonner dans le domaine de la petite chirurgie.

Tableau 68

Années	1955	1956	1957	1958
Ether (flacon de 125cc)	550	310	574	612
Ether divinylque (amp.)	-	-	-	-
Chlorure d'éthyl (flc. 50 g)	-	-	-	-

Années	1959	1960	1961	1962
Ether (flacon de 125cc)	650	500	50	-
Ether divinylque (amp.)	-	60	120	110
Chlorure d'éthyl (flc. 50 g)	30	90	92	100

Tableau 68 (suite)

Années	1963	1964	1965	1966	1967
Ether (flacon de 125cc)	-	-	-	-	-
Ether divinylrique (amp.)	100	120	300	120	-
Chlorure d'éthyl (flc. 50 g)	-	-	-	-	-

b) Les anesthésiques par voie intra-veineuse

L'apparition des barbituriques entraîne une généralisation de l'anesthésie par voie intra-veineuse.

- Le sel sodique de la n-méthyl cyclohexenyl méthyl malonylurée ou privénal^{*} assurait une anesthésie de courte durée (10 à 20 minutes). Pendant quatre ans il fut utilisé à la dose moyenne annuelle de 2.000 g puis totalement abandonné.

- Le penthiobarbital fut découvert en 1932 aux Etats-Unis. Avec cet anesthésique la marge de sécurité est deux fois supérieure à celle de l'éther, mais par contre la dépression respiratoire qu'il provoque oblige son introduction par injections répétées. La vitesse d'injection et la répétition des doses étant toujours subordonnées aux réactions du patient. En général on emploie de 1 g à 1,5 g en solution à 2,5 p.cent introduit par fractions de 5 minutes en 5 minutes.

c) Les adjuvants

- Le viadril^{*} ou hydroxydione est un anesthésique faible et fugace. Il est potentialisateur des anesthésiques généraux précités. Ce

Tableau 69

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Privénal (en g)	-	-	2000	2000	2500
Penthiobarbital (en g)	-	-	50	40	65

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Privénal (en g)	1500	-	-	-	-
Penthiobarbital (en g)	265	1430	1170	1120	700

Années	1965	1966	1967
Privénal (en g)	-	-	-
Penthiobarbital (en g)	720	360	1020

stéroïde, soluble dans l'eau, après avoir été utilisé pendant six ans (tout spécialement en 1961 : 95 grammes) tombe en désuétude (tableau 70).

La lenteur de son action et son pouvoir irritant de l'endoveine sont, nous semble-t-il, les motifs de son abandon.

- Les curarisants

La d-tubocurarine isolée par KRINGEN en 1955, alcaloïde du chondrodendron tomentosum, est employée à la dose de 10 à 15 mg par voie intra-veineuse. L'emploi concomitant anesthésique-curare est un bel exemple de synergie. La quantité d'anesthésique nécessaire est diminuée par l'emploi de curarisant, et, par effet de synergie, la résolution musculaire dé-

sirée est atteinte avec une quantité de curare diminuée de par la présence de l'anesthésique.

Le flaxedil^{*}, curarisant de synthèse, moins actif que la tubocurarine offre une marge de sécurité supérieure à cette dernière en laissant un délai plus important entre le relâchement des muscles abdominaux et celui du diaphragme.

Tableau 70

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Viadril [*] (en g)	-	-	-	-	10
Flaxedil [*] (en g)	-	-	2	4	6
Célocurine [*] (en g)	-	-	-	-	-
D-tubocurarine (en g)	-	-	-	-	-

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Viadril [*] (en g)	15	95	20	25	10
Flaxedil [*] (en g)	25	54	60	24	52
Célocurine [*] (en g)	4	8	4	7	5
D-tubocurarine (en g)	3,8	12	7,5	7,5	6

Tableau 70 (suite)

Années	1965	1966	1967
Viadril [*] (en g)	15	2	
Flaxedil [*] (en g)	42	50	42
Célocurine [*] (en g)	6	10	12
D-tubocurarine (en g)	7,5	4,5	5

Les doses usuelles du flaxedil^{*} s'étalent de 50 à 150 mg. Donc si nous rapportons les poids en unités de prise nous concluons que ces dernières années flaxedil^{*} et d-tubocurarine furent employés à parties égales.

La célocurine ou succirarium est d'après la classification de BOVET un leptocurare. (Flaxedil^{*} et d-tubocurarine sont dans cette classification des pachycurares). Elle est employée par voie intra-veineuse (10 à 30 mg) dans les interventions de courte durée. A l'image des pachycurares, ce leptocurare est progressivement, depuis 1960, de plus en plus employé par les services de Chirurgie de l'Hôpital.

2 - Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont plus discrets. Deux succédanés de synthèse de la cocaïne les représente ; leur consommation est exprimée dans le tableau 71.

a) La procaine

C'est un para-amino-benzoate d' amino alcool.

La procaïne, aux multiples noms communs, présente dès 1955, voit son utilisation après un bond en 1957 augmenter sans cesse puisque nous en comptabilisons 350 g en 1967. Ce médicament inscrit au tableau C se présente en ampoules de 10 ml d'une solution aqueuse à 1 p.cent.

b) La lignocaïne

C'est un amide. La lignocaïne est un bon anesthésique de surface et de conduction. Elle est trois fois plus anesthésique que la procaïne sur les muqueuses et les nerfs, mais elle est deux fois plus toxique ce qui limite son emploi ainsi que le résume le tableau synoptique 71 réunissant la consommation de des deux anesthésiques locaux.

Tableau 71

Années	1955	1956	1957	1958	1959
Lignocaïne (en g)	-	-	-	6	8
Procaïne (en g)	15	30	180	255	250

Années	1960	1961	1962	1963	1964
Lignocaïne (en g)	42	44	34	36	69
Procaïne (en g)	205	395	285	280	420

Années	1965	1966	1967
Lignocaïne (en g)	124	60	83
Procaïne (en g)	300	220	350

L'anesthésiologie est depuis quelques années une discipline scientifique, dont les méthodes sont basées sur des principes pharmacodynamiques et physiologiques.

La technique en instaurant des anesthésies potentialisées permet par la combinaison de différents agents, la réduction des doses de chacune des drogues, les résultats spectaculaires de la chirurgie.

CONCLUSIONS

-:-

Ce bref aperçu de "l'évolution de la consommation de quelques médicaments" dans un Centre Hospitalier de moyenne importance nous permet de dégager les quelques conclusions suivantes qui sont de deux ordres.

- A - Tout d'abord celles qui replacent la Pharmacie dans le contexte de la marche de l'hôpital.

Notre étude nous fait assister à :

- L'extension du Centre Hospitalier de MONTLUCON (gain de 287 lits) due à la construction d'un service de médecine générale.

- La diminution relative des journées d'hospitalisation à savoir :

291 journées d'hospitalisation pour un lit
en 1955

275 journées d'hospitalisation pour un lit
en 1966

- L'augmentation en flèche du budget de Pharmacie. Celle-ci est particulièrement sensible de 1955 à 1966 (Cf. tableau 1), si nous exprimons la dépense pharmaceutique pour une journée d'hospitalisation nous obtenons ;

1,14 f. pour une journée d'hospitalisation
en 1955

2,74 f. pour une journée d'hospitalisation
en 1964

3,22 f. pour une journée d'hospitalisation
en 1966.

- B - Maintenant quelques conclusions d'ordre pharmaceutique proprement dit.

- De plus en plus la majeure partie du budget de Pharmacie est constituée par les médicaments spécialisés (plus de 80 p.cent du budget).

- L'apparition très nette depuis 1963-1965 d'une flambée médicamenteuse qui se traduit par :

- L'emploi d'un nombre de spécialités toujours plus grand.
(Vasodilatateurs, antibiotiques, diurétiques, corticoïdes, antalgiques).
- L'emploi de médicaments en diverses présentations (Antispasmodiques, antibiotiques).

Ces quelques constatations propres à l'Hôpital de MONTLUÇON dont nous avons étudié l'évolution de la consommation des médicaments qui y sont prescrits de 1955 à nos jours, semblent communes à tout le domaine hospitalier, en effet elles rejoignent tout particulièrement celles émises par Madame Y. EMOND (10 bis).

"De nouvelles formes d'administration sont mises au point, de nouveaux produits naissent, parfois s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique déjà existant, parfois remplaçant certains médicaments, momentanément ou définitivement. L'hôpital vit une thérapeutique de pointe".

En bref il ressort de notre étude, dans cette orgie de médicaments, le mot est de Jean ROSTAND, la vie des médicaments est plus ou moins brève, et que leur utilisation, de plus en plus importante pour des produits parfois très onéreux augmente considérablement et augmentera encore les dépenses pharmaceutiques de chaque Nation.

C'est certes là, la rançon des progrès de la Pharmacologie.

Nous terminerons en citant ces quelques phrases extraites d'un ouvrage édité par "Merk Sharp and Dome", laboratoire pharmaceutique, américain qui a consacré en 1963 douze milliards et demi d'anciens francs pour la recherche. Ce laboratoire qui tient en ce domaine le premier rang dans le monde et qui comptait parmi ses collaborateurs cinq prix NOBEL, dont quatre de Physiologie dans ses laboratoires de Pharmacodynamie, rappelle sous le titre : "Quand la Science et la Vie ne font qu'un" :

"Les plus grandes satisfactions que la science puisse offrir sont peut-être réservées à ceux qui, dans les Laboratoires de Recherche, créent la médecine de l'avenir. Ce sont ces hommes qui transforment de nouvelles connaissances en une nouvelle espérance de vie. Leurs découvertes ne permettent peut-être pas l'envoi d'une fusée dans la lune, elles ont cependant déjà contribué à augmenter la survie de l'enfant sur cette terre, à dissiper l'angoisse de la maladie chez l'homme et à remplacer les anciennes misères de la vieillesse par les joies d'une vie plus longue, plus vigoureuse" et plus heureuse.



Vu,

Clermont-Ferrand, le 25 novembre 1968

Le Président du Jury

P. BASTIDE

Vu et Permis d'Imprimer

n° Ph 6/68

Clermont-Ferrand le 26 novembre 1968

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie

G. MEYNIEL



BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - AMBACHE (N.)
The use and limitations of atropine
for pharmacological studies on
automatic effectors.
(Pharmacol. Rev. 1955 7 467).
- 2 - BEIN (H.J.)
Pharmacology of Rauwolfia.
(Pharmacol. Rev. 1956 8 435, 483).
- 3 - BOUDIN (G.) BARBIZET (J.)
La toxicomanie du pyrrolamidol.
(Presse Médicale 1959 5 91).
- 4 - BROUET (G.)
Les tuberculostatiques de synthèse.
(Actual. Pharmacol. 1955 8 29, 55).
- 5 - CASTEL (P.) ATTISSO (M.)
Place actuelle des toxiques stupé-
fiants dans la médication analgésique.
(Trav. Soc. Pharm. 1956 I 2).
- 6 - CONDERELLI (L.)
L'acide nicotino nella terapia
vascolare sintesi di decennio di un
ricerche fisiopatologiche e cliniche.
(Schweiz med. Wchnschr. 1948 78
923, 927).
- 7 - DASTUGUE (G.) BASTIDE (P.)
Les douze premières années d'utilisa-
tion des stupéfiants au C.H.R. de
Clermont-Fd.(1947-1958). VIIe Congrès
National des Pharmaciens des Hôpitaux
Clermont 1959.

- 8 - DASTUGUE (G) BASTIDE (P.)
Les dix dernières années d'utilisation des antibiotiques au Centre Hospitalier Régional de Clermont-Ferrand (Clermont Médical 1956 4 71).
- 9 - DELAY DENICKER
Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie 1961.
- 10 - DETRIE (Ph.), FRILEUX (Cl.), DREUX (C.),
VAIREL (E.G.), LEGER (L.)
L'héparinate de calcium. Ses propriétés, ses indications.
(Presse Médicale 1962 13 17 627, 628).
- 10bis - EMOND (Y.)
Evolution de la consommation des médicaments spécialisés groupés selon leur mode d'action thérapeutique (1961-1965).
Pharmacie Hospitalière Française 1968, 4.
- 11 - HENCH (P.S.), KENDALL (E.C.),
SCOLUMB (C.H.), POLLEY (H.F.)
Effects of Cortisone Acetate and Pituitary A.C.T.H. on Rheumatoid Rathritis, Rheumatic Fever, and certain others conditions; study in clinical physiology.
(Arch. int. Med. 1950, 85, 545-666).
- 12 - LEVY JUSTIN-BESANCON
Les médicaments sympatholytiques
(Rapport au XXIVe Congrès Français de Médecine Paris 1936).
- 13 - LEWIS (S.J.)
Diabetes and the Insulin administration problem.
(Physiol. Rev. 1949, 29, 75).

- 14 - LOUBATIERES (A.)
Orientation pharmacologique des recherches modernes sur le diabète sucré. (Actual. Pharmacol. 1952, 5, 185).
- 15 - MAURICE (P.), ARNOLD (E.)
Le traitement de l'hypertension artérielle par les diurétiques. (Rev. Prat. 1960, 10, 169-177).
- 16 - PITTS SARTORIUS (O.W.)
Mecanism of action and therapeutique use of diuretics. (Pharm. Rev. 1950 2 161).
- 17 - SCALABRINO (M.R.)
Effets thérapeutiques d'un nouveau polypeptide à action adrénocorticotrope (synacthène^x). (Rhumatologie 1966, 17, 33).
- 18 - TANKS (M.)
L'hormone corticostimilante (A.C.T.H) comme agent physiologique et pharmacodynamique. (Actual. Pharmacol. 1951 4 155).
- 19 - The tenth international congress of dermatology Londres 1953.

OUVRAGES GENERAUX

- COTTER (J.) LAROCHE (Cl.) VARAY (A.)
Thérapeutique Médicale.
- VALETTE (G.) -
Précis de Pharmacodynamie.

TABLE DES MATIERES

-:-

	<u>Pages</u>
- INTRODUCTION	15
- GENERALITES	17
- Les médicaments du coeur et des vaisseaux	23
- Les médicaments du tube digestif	59
- Les médicaments de la nutrition	71
- Les médicaments du système nerveux	93
- Les médicaments des syndromes in- flammatoires	117
- Les médicaments diurétiques	175
- Les médicaments anesthésiques	185
- CONCLUSIONS	193
- BIBLIOGRAPHIE	197

-:-

